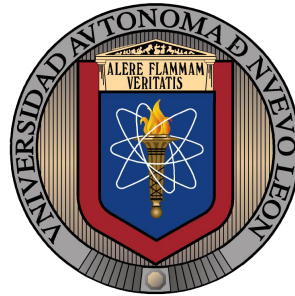


UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN
FACULTAD DE INGENIERÍA MECÁNICA Y ELÉCTRICA



PREDICCIÓN DE PARÁMETROS DE EVENTOS HIPERGLUCÉMICOS
POSPRANDIALES EN DIABETES TIPO 2

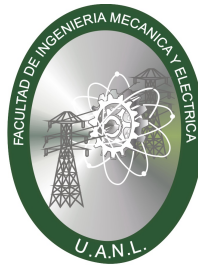
POR

ING. ALEJANDRO OMAR REYES GUÍA

EN OPCIÓN AL GRADO DE
MAESTRÍA EN CIENCIAS DE LA INGENIERÍA ELÉCTRICA

OCTUBRE 2020

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN
FACULTAD DE INGENIERÍA MECÁNICA Y ELÉCTRICA
SUBDIRECCIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO



PREDICCIÓN DE PARÁMETROS DE EVENTOS HIPERGLUCÉMICOS
POSPRANDIALES EN DIABETES TIPO 2

POR

ING. ALEJANDRO OMAR REYES GUÍA

EN OPCIÓN AL GRADO DE
MAESTRÍA EN CIENCIAS DE LA INGENIERÍA ELÉCTRICA

DIRECTORA DE TESIS
DRA. GRISELDA QUIROZ COMPEÁN

SAN NICOLÁS DE LOS GARZA, NUEVO LEÓN, MÉXICO

OCTUBRE 2020



UANL

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN



FACULTAD DE INGENIERÍA MECÁNICA Y ELÉCTRICA

Universidad Autónoma de Nuevo León
Facultad de Ingeniería Mecánica y Eléctrica
Subdirección de Estudios de Posgrado

Los miembros del Comité de Tesis recomendamos que la Tesis "Predicción de parámetros de eventos hiperglucémicos posprandiales en diabetes tipo 2", realizada por el alumno Alejandro Omar Reyes Guía, con número de matrícula 1646566, sea aceptada para su defensa como requisito para obtener el grado de Maestría en Ciencias de la Ingeniería Eléctrica.

El Comité de Tesis

Dra. Griselda Quiroz Compeán
Director

Dr. Juan Ángel Rodríguez Liñán
Revisor

Dr. Luis Humberto Rodríguez Alfaro
Revisor

Vo. Bo.

Dr. Simon Martínez Martínez
Subdirector de Estudios de Posgrado



080

San Nicolás de los Garza, Nuevo León, diciembre de 2020

Agradecimientos

Para mis padres y mi abuela, quienes me apoyaron en todo, tuvieron fe en mí y nunca me abandonaron...

A mi asesora, a quien le agradezco su guía, visión, enfoque y paciencia...

A mis amigos, en especial a Jesús Rogelio García Aguirre y Ailton Daniel Padilla Villarreal, por su ayuda...

A mí.

Carpe diem.

Índice general

Abstract	6
Resumen	7
1. Introducción	8
1.1. Motivación	8
1.2. Contexto actual del modelado y predicción de glucosa	9
1.2.1. Modelado matemático del metabolismo de glucosa	9
1.2.2. Predicción de glucosa	11
1.2.3. Predicción de glucosa en pacientes con DT2	12
1.3. Definición del problema	14
1.4. Solución propuesta	14
1.5. Hipótesis	15
1.6. Objetivos	15
1.6.1. Objetivo general	15
1.6.2. Objetivos particulares	15
2. Metodología	17
2.1. Aspectos fundamentales del metabolismo de la glucosa	17
2.1.1. Metabolismo de absorción	18
2.1.2. Metabolismo posprandial	18
2.1.3. Desórdenes en el metabolismo de la glucosa	19
2.2. Aspectos fundamentales de modelado	21
2.2.1. Aproximación numérica	22
2.2.2. Interpolación lineal	23
2.2.3. Ecuación diferencial	24
2.2.4. Espacio de estado y matriz de transición	28
2.2.5. Estimación de parámetros	30
2.3. Modelos matemáticos basados en datos	31
2.3.1. Asimilación de datos	32
2.3.2. Filtro de Kalman	33

2.3.3. Redes neuronales artificiales	35
2.4. Esquema propuesto	41
3. Esquema híbrido para la predicción del EHP	42
3.1. Registro de datos	42
3.2. Modelos matemáticos para predecir el EHP	45
3.2.1. Método de Vandermonde	45
3.2.2. Modelo dinámico nominal	47
3.3. Estimador basado en asimilación de datos	49
3.4. Predictor basado en redes neuronales artificiales.	50
4. Resultados	52
4.1. Base de datos procesados	52
4.2. Implementación numérica	53
4.3. Resultados de ΔG	53
4.4. Resultados de Δt	67
4.5. Interfaz gráfica	81
5. Discusión y conclusión	82
Bibliografía	85

Abstract

The conventional treatment of Type 2 Diabetes (T2D) consists of a diet, physical activity, and medical prescriptions by health specialist. The patients have an important role in the follow-up of their treatment. In order to keep their glucose in the healthy range, they must adhere to the indicated diet of carbohydrates to avoid hyperglycemic events that their metabolism is unable to regulate, contributing negatively to the assigned treatment. Precision medicine proposes the application of quantitative methodologies to predict undesired events in order to take action before they occur, thus avoiding possible decompensation patient's health. Prediction is achieved by recording continuous glucose measurements in T2D patients and a logbook where they record the amount of carbohydrates ingested at each meal, as well as the intake time. Each postprandial hyperglycemic event is caused by an amount of carbohydrates and such events have a behavior that can be reproduced by a mathematical model. Using genetic algorithms, a model capable to represent postprandial hyperglycemia is constructed and, subsequently, machine learning techniques are used to predict the maximum level of glucose present a postprandial hyperglycemic event, as well an estimation of the time in which the maximum level of glucose would be reached, from the moment of the carbohydrate intake.

Keywords:

Blood glucose prediction, postprandial hypoglycemia, data assimilation, genetic algorithm.

Resumen

El tratamiento convencional de la Diabetes Tipo 2 (DT2) consiste en las recomendaciones de dieta, actividad física y medicamentos que el especialista en salud prescribe. Los pacientes tienen un papel importante en el seguimiento de su tratamiento, para mantener su glucosa en el rango sano, deben adherirse a la dieta indicada de carbohidratos para evitar eventos hiperglucémicos que su metabolismo no sea capaz de regular y que eleven aún más los niveles basales de glucosa en la sangre, contribuyendo negativamente al tratamiento asignado. La medicina de precisión propone la aplicación de metodologías cuantitativas para predecir eventos que puedan dañar a la salud de los pacientes para tomar medidas antes de que sucedan, evitando así posibles descompensaciones. La predicción se logra a partir del registro de mediciones continuas de glucosa en pacientes con DT2 y una bitácora donde registran la cantidad de carbohidratos ingeridos en cada comida, así como la hora de la ingesta. Cada evento hiperglucémico posprandial es causado por una cantidad de carbohidratos y dichos eventos tienen un comportamiento que puede ser reproducido por un modelo matemático. Mediante algoritmos genéticos se construye un modelo capaz de representar la hiperglucemia posprandial y, posteriormente, se utilizan técnicas de aprendizaje automático de máquina (machine learning) para predecir el nivel máximo de glucosa presente en la hiperglucemia, así como el tiempo en el que se va a presentar después de la ingesta de carbohidratos.

Palabras clave:

Predicción de glucosa en sangre, hiperglucemia posprandial, asimilación de datos, algoritmo genético.

Capítulo 1

Introducción

1.1. Motivación

La diabetes tipo 2 (DT2) es una enfermedad que, según la Federación Internacional de Diabetes (FID), en México afecta a más de 12 millones de personas, lo que representa el 10% de la población adulta en este país. Sólo en la región de America del Norte y el Caribe, el gasto sanitario relacionado con la Diabetes fue de 342.5 mil millones USD [1].

En principio, la DT2 es la consecuencia directa de incapacidad de las células del cuerpo de responder a la insulina, lo que comúnmente se conoce como resistencia a la insulina. La producción de insulina se ve afectada con el tiempo, llegando a cantidades inadecuadas debido a que las células beta pancreáticas no cumplen con la demanda. La enfermedad muchas veces puede presentarse sin síntomas y determinar el inicio de la enfermedad suele ser complicado. Cuando no se identifica la enfermedad a tiempo, en el momento del diagnóstico ciertas complicaciones pueden estar manifestándose tales como retinopatía o úlceras en miembros inferiores que no sanan [2].

El papel fundamental del paciente en su tratamiento yace, en gran medida, en el control nutricional ya que la ingesta de grandes cantidades de carbohidratos se traduce en glucosa que el organismo es incapaz de procesar [3]. Se le denomina hiperglucemia posprandial a los niveles de glucosa alcanzados después de una ingesta de alimentos, y se caracteriza por ser considerablemente más alto que el nivel de glucosa normal, sin embargo, no existe síntoma de que el paciente alcanzó tales niveles de glucosa por lo que fácilmente puede ignorar esta condición.

Una de las grandes expectativas que se tiene de la medicina a futuro es el

pronóstico de las condiciones del cuerpo humano [4] y en el tema de DT2, el nivel de glucosa que se puede tener a futuro con el fin de poder evitar eventos desfavorables para la salud. De forma que el paciente puede saber que niveles de glucosa alcanzará con base en los alimentos que planea comer y conocer una predicción de los niveles que alcanzará por dicha ingesta [5].

1.2. Contexto actual del modelado y predicción de glucosa

1.2.1. Modelado matemático del metabolismo de glucosa

El modelado matemático del metabolismo de glucosa ha sido ampliamente estudiado y se han distinguido dos corrientes diferentes: (i) modelos fisiológicos cuyo objetivo es describir el comportamiento dinámico del metabolismo de glucosa, tomando como base el principio de balance de materia en los órganos donde se lleva a cabo el consumo y producción de glucosa. Este enfoque proporciona sistemas de ecuaciones diferenciales ordinarias. (ii) modelos basados en datos, éstos modelos hacen uso de datos clínicos de los pacientes y registros de datos de entrada (ingesta de carbohidratos y medicamentos) y datos de salida (medición de glucosa en sangre) para proponer esquemas de caja negra o gris, para ajustar la respuesta del modelo a los datos adquiridos. También se han propuestos modelos basados en técnicas de inteligencia artificial para reproducir la dinámica de los datos.

Modelos fisiológicos

La complejidad matemática de estos modelos puede ser variada, lo que ha obligado que esta categoría se divida en dos diferentes tipos de modelos fisiológicos. El primer tipo llamado modelos mínimos corresponde a los primeros modelos fisiológicos cuya caracterización se basaba en pocas ecuaciones y parámetros fáciles de identificar y así como lograr captar las interacciones relevantes en el metabolismo de la glucosa y la interacción que tiene la insulina. El primero ejemplo de este tipo de modelo fue presentado en Bergman y col. Que presenta un sistema de tres partes para representar las diferentes concentraciones de: insulina, glucosa remota y glucosa en la sangre. El segundo tipo de modelos fisiológicos, llamado modelos completos, supone que el balance de materia tiene lugar en diversos órganos del cuerpo humano. Consideran cada uno de ellos como un compartimento en donde hay ingreso, consumo y/o producción de glucosa. Cada compartimento proporciona una ecuación diferencial de cada una de las especies químicas que se

analizan, esto es, glucosa y hormonas, principalmente insulina y glucagon. [6].

Algunos ejemplos de modelos se discuten a continuación. En un trabajo presentado por De Gaetano y Arino [7] plantea que el modelo mínimo presentado por Bergman y col. [8] requiere un nuevo planteamiento ya que el modelo se divide en dos partes, correspondientes a la insulina y a la glucosa, se calculan por separado y no permite un equilibrio. En ese trabajo se destaca la idea de que es deseable la unificación de un modelo que describa la interacción entre ambas partes para lograr una correcta descripción del metabolismo de la glucosa. De Gaetano y col. proponen, posteriormente, un nuevo modelo dinámico que contenía la interacción entre ambas partes, partiendo del modelo mínimo de Bergman. En este nuevo modelo se tomaron en cuenta las diferentes dinámicas en diferentes situaciones, ya que se deseaba que todos los estados del modelo dinámico fueran observables en todo momento. Así mismo, los parámetros que utilizaron fueron calculados por un algoritmo quasi-Newton de mínimos cuadrados. Para finalizar, De Gaetano y col. concluyen que es necesario que los modelos que se desarrollen a futuro tomen en cuenta la no-linealidad del modelo y que los sistemas de regulación de insulina y de glucosa deben ser considerados simultáneamente y obtener una aproximación cercana a los valores reales. Además, las propiedades del sistema dinámico como la observabilidad, estabilidad, la positividad de las soluciones obtenidas y la limitación de las soluciones deben ser estudiadas a fondo.

Un modelo presentado por Hovorka y col. [9] consiste en un sistema no lineal que fue desarrollado para mantener los niveles de glucosa en normoglucemia, es decir, niveles que oscilan entre los 70 mg/dL y 130 mg/dL , en pacientes con diabetes mellitus tipo 1. El modelo incluye un modelo de regulación de glucosa que a su vez contiene submodelos que describen la absorción subcutánea de la insulina que los pacientes se administran. Dicho modelo fue validado con 15 experimentos clínicos en sujetos que padecen esta enfermedad. Aunque en este proyecto implementan un control para lograr la estabilización de la glucosa, es importante mencionarlo ya que el modelo utilizado consta, como ya se mencionó, de dos partes importantes: un subsistema de glucosa, encargado de describir su absorción, distribución y disposición; y un subsistema de insulina, que igualmente se encarga de describir la respuesta de la insulina con la evolución de la glucosa, la disposición y su generación endógena. Dicho modelo también fue probado con personas en sus niveles basales, es decir, normoglucemia. En ese trabajo se concluye que el modelo propuesto logró describir el metabolismo de glucosa utilizando un control para lograr la estabilización de la glucosa y se validó con experimentos clínicos. Así mismo, condiciones especiales fueron probadas y el modelo logró adaptarse a dichas condiciones. Otro problema detectado es la posible aparición

de eventos hipoglucémicos, es decir, glucosa en la sangre con niveles por debajo de los 70 mg/dL .

En otro trabajo, presentado por Dalla Man, Rizza y Cobelli [10], se desarrolló un modelo del metabolismo de la glucosa centrado en los estados posprandiales, es decir, después de una ingesta de carbohidratos. El modelo presentado incluye la interacción de varios subsistemas que son capaces de describir el metabolismo de glucosa. Fue estructurado para coincidir con los parámetros promedio de una base de datos de personas sanas. Sin embargo, dicho modelo también puede aplicarse a pacientes con DT2. Dicho modelo contiene un esquema de control de glucosa-insulina que pone en relación las mediciones en plasma de concentraciones de glucosa e insulina. La sola concentración tanto de glucosa como de insulina hacen virtualmente imposible un buen modelado, sin embargo es la existencia de estas variables, tales como ratio de aparición, utilización o degradación, hace posible el modelado del metabolismo de glucosa. Una estrategia implementada es el uso de una función obligatoria que ayuda al desarrollo de los subsistemas. La inclusión de ingestas de carbohidratos hizo novedoso a este modelo y actualmente su implementación tiene un gran impacto y es ampliamente utilizado.

Modelos basados en datos

Una corriente importante dentro del modelado del metabolismo de glucosa es la del estudio no fisiológico de la glucosa en la sangre basados en información obtenida de medidores continuos de glucosa, registros de comidas, terapias de insulina y otras entradas. El hecho de que estos modelos sean capaces de soportar técnicas de aprendizaje de máquina hace que exista el desarrollo de diferentes aproximaciones, incluyendo modelos de series temporales, algoritmos genéticos, filtros robustos, modelos basados en lógica difusa, aprendizaje forzado, filtros de Kalman, entre otros. La aplicación base para estos modelos se centra en el desarrollo de modelos que sean capaces de alertar sobre eventos, tanto hipoglucémicos como hiperglucémicos, ya que este tipo de modelos utilizan las tendencias de los datos [11].

1.2.2. Predicción de glucosa

La predicción de los niveles de glucosa ha sido ampliamente estudiada en personas que padecen diabetes mellitus tipo 1. En un trabajo presentado por Duun-Henriksen y col. [12] trabajaron con un modelo de ecuaciones diferenciales ordinarias, al que llaman modelo de caja blanca, pues describe el proceso fisiológico.

El objetivo de este proyecto fue combinar el modelo de caja blanca con ecuaciones diferenciales estocásticas que permitan la posibilidad de describir modelos usando datos conocidos del proceso fisiológico, convirtiéndolo así en un modelo de caja gris.

En ese trabajo se concluyó que la transformación del sistema de caja blanca en caja gris resulto en una buena predicción de los niveles de glucosa ya que los datos reales ayudaron en los errores del modelo matemático.

En otro trabajo presentado por Fang, Yu y Li [13] introducen el modelo de Cobelli [6] modificado, reduciendo su complejidad, siendo el error entre el modelo reducido y el original tan pequeño que puede ser ignorado, así mismo el modelo reducido presenta la misma estabilidad que el original. Los resultados obtenidos arrojaron que el modelo reducido puede predecir los niveles de glucosa tan bien como el modelo original y se presenta una reducción considerable del número de parámetros. Se analizaron tres diferentes situaciones que pueden presentar condiciones especiales y todas fueron abordadas por el modelo de manera satisfactoria. Finalmente hace énfasis en que los futuros modelos tienen que tener en cuenta diferentes condiciones tales como actividad física, estrés, emociones, etc.

Una comparación sobre distintas herramientas de aprendizaje de máquina fue presentado por Zarkogianni y col. [14] en donde se analizan 4 técnicas diferentes: redes neuronales prealimentadas, de una capa oculta y con función de activación sigmoide para cada neurona; un mapa autoorganizado, una red neuronal difusa con wavelets como funciones de activación y un modelo de regresión lineal. Se utiliza la misma base de datos que consta del registro del monitoreo continuo de glucosa en 10 pacientes con diabetes mellitus tipo 1. Los resultados arrojaron que las diferentes técnicas analizadas presentaron buenos desempeños, sin embargo es el mapa autoorganizado el que tiene un desempeño superior al de las otras técnicas. Se concluye que el desarrollo de mapas autoorganizados posee la habilidad de capturar el metabolismo de la glucosa en pacientes con esa enfermedad lo que los hace buenos candidatos para la integración con controladores de lazo cerrado.

1.2.3. Predicción de glucosa en pacientes con DT2

El metabolismo de la glucosa es un proceso que se ve afectado por un gran número de perturbaciones [3], entre las cuales podemos destacar, por supuesto, la ingesta de comida, el ejercicio físico y actividad hormonal diversa. Este trabajo se enfoca únicamente en los eventos de hiperglucemia posprandial, basada tam-

bién en los registros de diferentes comidas de los pacientes.

La condición degenerativa de la enfermedad agrega un grado de complejidad al modelado de la glucosa, sin embargo se ha demostrado que un buen control y monitoreo continuo ayuda al tratamiento de los pacientes [15], por lo que el evitar estados hiperglucémicos no necesarios podría constituir un factor importante en su día a día.

Un antecedente directo de este trabajo es el presentado por Shi, Zou y Huang [16] en el cual se desarrolla una herramienta de predicción de eventos hiperglucémicos posprandiales gracias a la ayuda de un vector de entrada cuyas componentes son valores entre verdadero y falso y cada columna representaba una diferente comida y a su vez el valor de la glucosa inicial. Utilizando una regresión lineal eran capaces de predecir los estados hiperglucémicos, sin embargo la base de datos de comidas era muy limitada y no personalizada. Otra cosa que se puede destacar de ese trabajo es la colaboración de una interfaz gráfica móvil que se comunica a un servidor, este es el encargado de realizar los cálculos y posteriormente enviar los resultados de nuevo a la interfaz móvil, la carga computacional era absorbida en su totalidad por el servidor.

Otro trabajo fue presentado por Albers y col. [17] en el cual utilizaban una herramienta llamada asimilación de datos, en la que se implementó un filtro de Kalman que utiliza las mediciones de un medidor continuo de glucosa y a su vez el modelo presentado por Dalla Man, Rizza y Cobelli [10], del cual se habló anteriormente. En conjunto forma una nueva señal asimilada que utiliza el modelo y los datos, a lo cual ellos lo llamaron: un modelo híbrido. Posteriormente, utilizando herramientas de regresión, lograban predecir los niveles de hiperglucemia posprandial causados por una ingesta de carbohidratos, como entrada tienen la señal asimilada obtenida del filtro de Kalman. El uso del modelo de Dalla Man, Rizza y Cobelli [10] representaba una fuerte carga computacional para su algoritmo.

Doike y col. (2018) Presentaron un trabajo donde utilizaban un registro de monitoreo continuo de glucosa y, con ayuda de la aplicación de redes neuronales recurrentes, predicen eventos hipoglucémicos, es decir, niveles de glucosa en la sangre menores a 70 mg/dL . Utilizando una ventana de datos previa a un evento hipoglucémico conocido, se entrena el modelo para que, a medida que se registran las mediciones, fuera capaz de predecir estados hipoglucémicos con una antelación de 30 minutos. Sin embargo, debido a que el comportamiento de la glucosa puede ser afectado por otros procesos fisiológicos, es posible que se presentaran

falsos positivos dentro de la predicción.

El más reciente trabajo fue presentado por Gadaleta y col. [18], en el cual se comparan varias técnicas de regresión para la predicción de niveles de hiperglucemia posprandial, utilizando un registro de monitoreo continuo de glucosa e ingestas de carbohidratos. Se destaca de este último trabajo la implementación de dos diferentes planteamientos del modelo. En el primer planteamiento se utilizaban las mediciones del registro para el entrenamiento del modelo, en el segundo planteamiento no sólo utilizaban las mediciones anteriores, sino que a medida que avanzaba el tiempo y se realizaban nuevas predicciones, se tomaban los datos reales y se comparaban con la predicción del modelo para realizar un re-entrenamiento y de esta manera se encontraba en un constante aprendizaje.

1.3. Definición del problema

La principal dificultad para la predicción de los Eventos Hiperglucémicos Posprandiales (EHP) es la variabilidad de la glucosa respecto a otros procesos fisiológicos [3]. Es una señal con una gran cantidad de perturbaciones entre las cuales podemos mencionar:

- Comidas no registradas.
- Ejercicios físicos.
- Actividad hormonal diversa.

Sin embargo, se puede afirmar que a toda ingesta de carbohidratos corresponde una elevación en los niveles de glucosa.

1.4. Solución propuesta

Para el problema identificado se propone como solución la implementación del esquema mostrado en la Figura 1.1. De entrada se puede observar una base de datos, la cual consta de: un registro de glucosa obtenido de un medidor continuo y un registro de ingestas de carbohidratos. Se le llamo G_m al conjunto de datos correspondientes únicamente a los EHPs, $G(0)$ a la primer medición de cada EHP y CHO a la ingesta de carbohidratos que produjo dicho EHP.

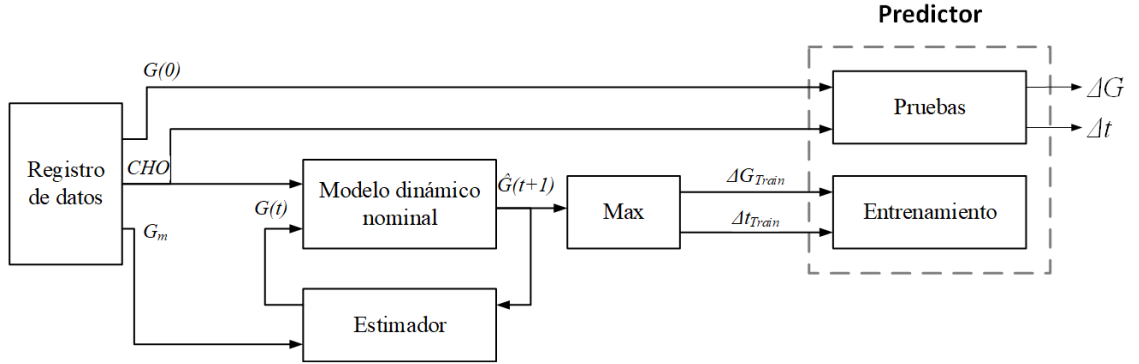


Figura 1.1: Esquema propuesto para la solución del problema identificado.

El vector de datos G_m y la ingesta de carbohidratos CHO entran a un esquema de observación en conjunto con un modelo dinámico nominal propuesto en este trabajo, esto con el fin de lograr la corrección entre los datos reales y un modelo matemático propuesto. Se le llaman datos asimilados o $\hat{G}(t+1)$ al conjunto de datos obtenidos a partir de este esquema de observación. Posteriormente se obtiene el valor máximo de este EHP asimilado así como el valor de tiempo en el que ocurrió para posteriormente entrenar un predictor, cuyas entradas corresponde a $G(0)$ y a CHO .

1.5. Hipótesis

Es posible estimar la hiperglucemia posprandial de un paciente con DT2 usando esquemas de predicción híbridos, basados en estimadores de estado con filtros de Kalman.

1.6. Objetivos

1.6.1. Objetivo general

Desarrollar un algoritmo de predicción de hiperglucemia inducida por ingesta de carbohidratos en pacientes con diabetes tipo 2.

1.6.2. Objetivos particulares

- Desarrollar un sistema de captura y conversión de perturbaciones debidas a ingesta de carbohidratos.

- Desarrollar un esquema de predicción de hiperglucemia inducida por perturbaciones de ingesta.
- Desarrollar una interfaz gráfica para el pronóstico.

Capítulo 2

Metodología

2.1. Aspectos fundamentales del metabolismo de la glucosa

La glucosa es una molécula que proviene de carbohidratos que se ingieren en la alimentación y es la precursora de la molécula ATP (trifosfato de adenosina), que es la principal fuente de energía de las células del cuerpo humano. El metabolismo de glucosa se define como el conjunto de procesos químicos y físicos que participan en la producción y consumo de glucosa; así como los procesos de degradación y eliminación de productos de desecho. La importancia del metabolismo de glucosa en el cuerpo humano radica en garantizar la disponibilidad de ATP en las células. El metabolismo de glucosa se puede dividir en dos estados: el estado de absorción, ocurre cuando los nutrientes ingeridos ingresan a la circulación y, por lo tanto, existe glucosa para la producción de ATP y el estado de postabsorción en el que la absorción de nutrientes fue completada y los combustibles dentro del organismo deben satisfacer los requerimientos energéticos. El estado de postabsorción es interrumpido al momento de ingerir una nueva comida y se estima una duración de 12 horas, mientras que la absorción requiere 4 horas. Como el organismo no puede prescindir de la glucosa para la producción de ATP, es fundamental mantener los niveles normales de glucemia durante este periodo. Hormonas como la insulina son las principales encargadas de mantener estos niveles. Durante el ayuno y la inanición, las células corporales recurren a los cuerpos cetónicos (grasas) para la producción de ATP [2].

2.1.1. Metabolismo de absorción

Ocurre poco después de la comida, los nutrientes comienzan a ingresar al torrente sanguíneo, lo hacen como glucosa, aminoácidos y triglicéridos. Del estado de absorción se destacan dos principios metabólicos fundamentales, la oxidación de la glucosa, que ocurre en la mayoría de las células y produce ATP, y el almacenamiento del exceso de moléculas energéticas para su uso futuro, que tiene lugar en los hepatocitos (hígado), adipocitos (grasas) y fibras musculares esqueléticas [2]. Las siguientes son algunas de las reacciones predominantes durante el estado de absorción.

- Aproximadamente el 50% de la glucosa absorbida después de una ingesta típica se oxida en las células para producir ATP mediante la glucólisis.
- En los hepatocitos, la mayor parte de la glucosa ingresada se convierte en glucógeno (almacenes de glucosa). Una pequeña parte se puede utilizar para la síntesis de ácidos grasos y gliceraldehído 3-fosfato (G3P).
- Los adipocitos captan lo que no se incorpora en el hígado y la convierten en triglicéridos para su depósito. Generalmente, cerca del 40% de la glucosa absorbida se convierte en triglicéridos, el 10% restante se almacena como glucógeno en los músculos esqueléticos y los hepatocitos.

Cuando la absorción comienza, los niveles crecientes de glucosa estimulan las células beta del páncreas para que liberen insulina. La insulina causa la entrada de glucosa y aminoácidos en las células y la conversión de la glucosa en glucógeno, tanto en el hígado como en las células musculares [2].

2.1.2. Metabolismo posprandial

Después de 4 horas de la última comida, la absorción de nutrientes en el intestino delgado casi se ha completado y, por consiguiente, los niveles de glicemia comienzan a descender debido a que la glucosa deja el torrente sanguíneo y entra en las células corporales. El objetivo primordial durante el estado de postabsorción es mantener la glucemia normal en el intervalo de 70 a 110 *mg/mL*. La homeostasis de la glucemia es importante para el sistema nervioso y en los eritrocitos por las siguientes razones:

- El sistema nervioso tiene como principal combustible para la producción de ATP es la glucosa.

- Los eritrocitos (globulos rojos) obtienen todo su ATP en la glucólisis de la glucosa.

Algunas de las reacciones más importantes del estado de postabsorción, en las que se produce glucosa, son las siguientes:

- **Degradación del glucógeno hepático.** Ocurre durante el ayuno, la glucosa sanguínea tiene como principal fuente el glucógeno hepático, su suministro dura aproximadamente 4 horas. Este glucógeno se forma y degrada en respuesta a las necesidades del organismo.
- **Gluconeogénesis a partir del ácido láctico.** Sucede en el ejercicio, el glucógeno almacenado es desdoblado por el tejido muscular esquelético y ocasiona la producción de algunas moléculas de ATP.

Durante este estado, la producción de glucosa como su conservación ayudan a mantener los niveles de glucosa en la sangre. Las hormonas encargadas de regular ahora el metabolismo se les conoce como hormonas anti-insulina, ya que actúan contrarrestando los efectos de la insulina ocurridos durante la absorción. Se liberan cuando los niveles de glucemia disminuyen y la secreción de insulina desciende [2].

2.1.3. Desórdenes en el metabolismo de la glucosa

La diabetes mellitus es el desorden endocrino más común, causado por la incapacidad de producir o procesar la insulina. Los niveles de glucosa aumentan considerablemente, esto causado por la incapacidad de la insulina de promover la glucosa del torrente sanguíneo a las células del cuerpo, desechándola después mediante la orina. Existen dos tipos de diabetes mellitus y tanto los factores ambientales como los genéticos pueden propiciar la aparición de ambos, aunque los mecanismos exactos no se conocen aún [2].

La diabetes tipo 1 (DT1) es una enfermedad en la que el sistema inmunológico ataca las células beta del páncreas, causando la poca o nula producción de insulina y por consiguiente, los enfermos de DT1 dependerán de inyecciones de insulina para su tratamiento. El metabolismo de un diabético tipo 1 guarda muchas similitudes al de una persona que sufre inanición, debido a que no existe insulina que procese la entrada de glucosa a las células, la mayoría de estas utiliza ácidos grasos para la producción de ATP. La producción de ATP mediante ácidos grasos ocasiona un descenso en el pH de la sangre, causando un trastorno llamado cetoacidosis. La cetoacidosis debe tratarse rápidamente ya que puede llegar a ser

mortal [2].

La diabetes tipo 2 (DT2) es causada por la insensibilidad de las células por la insulina ya que existe una regulación en decremento de los receptores de insulina. El diabético tipo 2 suele recibir un tratamiento basado en dieta, ejercicios, disminución de peso y, sólo en casos extremos, se requerirá de inyecciones de insulina ya que el organismo aún posee suficiente (o inclusive mayores) niveles de insulina [2].

Los pacientes que tienen DT2 se caracterizan por tener niveles de glucosa en la sangre superiores a los 110 mg/dL en sangre en ayunas, aún y cuando el paciente este llevando una dieta sana y apropiada para su condición [19]. En el capítulo anterior se definió la hiperglucemia posprandial como el aumento de glucosa que se produce tras la ingesta de carbohidratos. De ahora en adelante, a este proceso le llamaremos evento hiperglucémico posprandial (EHP).

Los EHP son descriptivos de la condición metabólica de los pacientes con DT2, ya que en ellos se puede observar la disminución de producción de insulina después de una ingesta, la falta de inhibición de la producción de glucagón (hormona encargada de la estimulación del hígado para la producción de más glucosa) y el vaciamiento gástrico [20]. La concentración basal plasmática de glucagón se encuentra en niveles mayores en pacientes con DT2 y la supresión posprandial esta considerablemente disminuida.

A pesar del tratamiento para disminuir los niveles hiperglucémicos, la DT2 es una patología progresiva y debido a esto, cerca del 50% de las personas afectadas con DT2 requerirán insulina dentro de los primeros 10 años de evolución de la enfermedad [20]. Por la importancia en el efecto de la ingesta de carbohidratos en el tratamiento y manejo de la DT2, es que es relevante cuantificar los EHP. La finalidad de la cuantificación es proporcionar algoritmos de predicción que le permita los pacientes contar con información para tomar decisiones sobre el manejo de su padecimiento. Por tal motivo, en las siguientes secciones se revisarán conceptos generales de modelado matemático, identificación y estimación de sistemas. La revisión de los métodos está orientada al problema metabolismo de glucosa, por el tema de aplicación de esta tesis.

2.2. Aspectos fundamentales de modelado

Un sistema representa un fenómeno y está conformado por elementos organizados que interactúan entre sí. Un modelo matemático es una representación abstracta de las interrelaciones de las variables de un sistema [21]. El sistema o el entorno del mismo pueden presentar propiedades a las cuales se les pueden asignar valores numéricos, a este tipo de propiedades se les conoce como parámetros y pueden ser constantes o coeficientes de alguna ecuación.

Una de las formas más simples y conocidas para mapear un conjunto de números reales son las funciones algebraicas polinomiales, un conjunto de funciones con la forma:

$$P(x) = p_1x^n + p_2x^{n-1} + \cdots + p_nx + p_{n+1}, \quad (2.1)$$

donde n es un número entero positivo, a_0, \dots, a_n son constantes reales. La principal razón de su importancia es que se aproximan de manera uniforme a las funciones continuas. Esto quiere decir que dada una función definida, continua y acotada en un intervalo, es posible que exista un polinomio que se le acerque tanto como se desee. Es común la utilización de polinomios para la aproximación de funciones continuas ya que la derivada y la integral definida de estos muchas veces son fáciles de determinar y también son polinomios [21].

Una interacción entre varios sistemas es donde se comparte información de manera fluida y constituye un proceso, la salida de este es en función no sólo de las características de los sistemas sino también de las interacciones e interrelaciones que existen dentro del mismo. La principal ventaja que ofrece la simulación numérica de sistemas es que permite el análisis de sistemas complejos o fenómenos naturales de los cuales la experimentación directa podría ser muy costosa y hasta peligrosa [21].

Establecido lo anterior, se puede definir un EHP como un fenómeno que forma parte del metabolismo de la glucosa, el cual puede ser medido, estudiado y caracterizado. Este trabajo analiza diferentes formas de modelar matemáticamente un EHP causado por una ingesta de carbohidratos y, basados en el historial clínico del paciente, construir un modelo matemático personalizado.

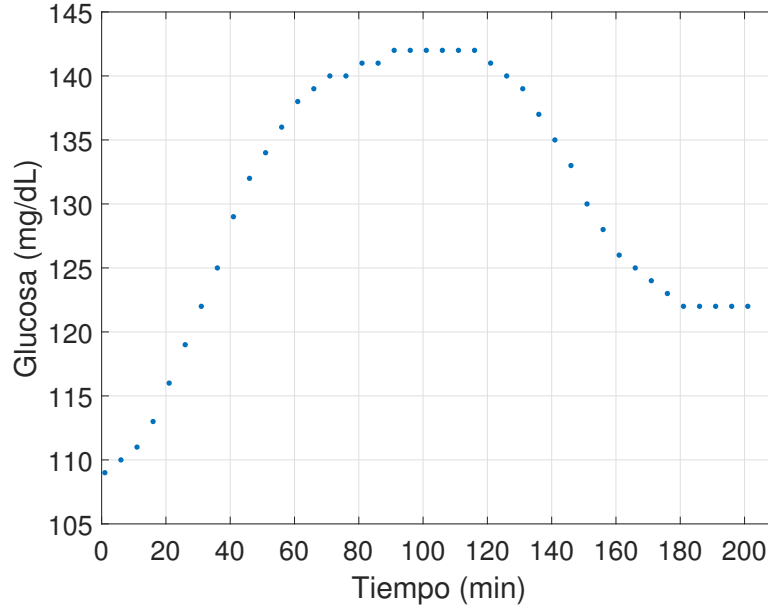


Figura 2.1: EHP obtenido del historial clínico de un paciente.

2.2.1. Aproximación numérica

Para construir un modelo basado en los datos de la glucosa del paciente es necesario determinar una función o, si es necesario, un conjunto de funciones que, a partir de los datos discretos, pueda describir la línea de tendencia que presentan. Para ello considera la gráfica mostrada en la Figura 2.1 en ella se muestran los puntos de medición de la glucosa obtenidos del medidor continuo de la glucosa, al que se le llama continuo porque realiza una medición en una ventana de tiempo lo suficientemente pequeña como para construir una señal continua, sin embargo, se pueden observar que las mediciones entregadas corresponden a una señal discreta con una tiempo de muestreo de cinco minutos. Para la construcción de un modelo se requiere una función que sea capaz de simular el comportamiento de estos datos. Por lo tanto definimos el conjunto ordenado de datos medidos de la siguiente forma:

$$g(t) = g_0, g_1, g_2, \dots, g_m, \quad (2.2)$$

donde $g(t)$ representa el conjunto de mediciones de glucosa del medidor continuo donde se presenta al EHP y m es el número de muestras, y. El conjunto ordenado de valores estimados es:

$$\hat{g}(t) = \hat{g}_0, \hat{g}_1, \hat{g}_2, \dots, \hat{g}_m, \quad (2.3)$$

donde $\hat{g}(t)$ es la aproximación del modelo a los datos reales.

Para evaluar el modelo se requiere definir una función que muestra la disparidad que existe entre los valores reales y los valores obtenidos del modelo construido, dicha función puede ser una de error, representada por la siguiente fórmula:

$$e_i = (g_i - \hat{g}_i), \quad (2.4)$$

donde i representa el número de muestra dentro del EHP. Medir el desempeño del modelo es posible al calcular la raíz del error cuadrático medio o RMSE (por sus siglas en inglés, Root Mean Squared Error) como:

$$RMSE = \sqrt{\frac{1}{m} \sum_{i=1}^m (g_i - \hat{g}_i)^2}, \quad (2.5)$$

cuyo valor describe el error medio a lo largo del EHP. Un objetivo de la metodología de modelado seleccionada podría ser que:

$$RMSE \approx 0, \quad (2.6)$$

lo cual indica que el modelo construido se aproxima correctamente al EHP del paciente.

2.2.2. Interpolación lineal

Una matriz de Vandermonde [22] se define como una matriz cuyas columnas presentan una progresión geométrica, es decir,

$$V(\alpha) = \begin{pmatrix} \alpha_1^n & \alpha_1^{n-1} & \cdots & \alpha_1^2 & \alpha_1 & 1 \\ \alpha_2^n & \alpha_2^{n-1} & \cdots & \alpha_2^2 & \alpha_2 & 1 \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots & \vdots & 1 \\ \alpha_m^n & \alpha_m^{n-1} & \cdots & \alpha_m^2 & \alpha_m & 1 \end{pmatrix}, \quad (2.7)$$

donde $n > 0 \wedge n \in \mathbb{R}$ y representa la potencia a la cual están elevados los componentes de la primer columna, se puede observar que en la última columna es un vector de unos, al ser la potencia n igual a 0, la columna previa es un vector de valores α arbitrarios dentro del dominio de los números reales y este vector servirá como base para las columnas anteriores que son ese mismo vector pero elevado a potencias consecutivas hasta llegar a n .

Para el método se plantea la siguiente ecuación:

$$V(x)P = Y, \quad (2.8)$$

donde: $V(x) \in \mathbb{R}^{m \times (n+1)}$ es la matriz de Vandermonde cuya columna n es el vector $x \in \mathbb{R}^n$ que contiene las muestras de tiempo del EHP; $Y \in \mathbb{R}^{m \times 1}$ es el vector que contiene a $g(t)$ explicado en la ecuación (2.2) y $P \in \mathbb{R}^{(n+1) \times 1}$ es el vector que contiene los coeficientes del polinomio de interpolación:

$$P(x) = p_1 x^n + p_2 x^{n-1} + \dots + p_n x + p_{n+1}, \quad (2.9)$$

por lo que la ecuación (2.8) queda de la siguiente forma:

$$\begin{pmatrix} x_1^n & x_1^{n-1} & \dots & x_1 & 1 \\ x_2^n & x_2^{n-1} & \dots & x_2 & 1 \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots & \vdots \\ x_m^n & x_m^{n-1} & \dots & x_m & 1 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} p_1 \\ p_2 \\ \vdots \\ p_m \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} y_1 \\ y_2 \\ \vdots \\ y_m \end{pmatrix}. \quad (2.10)$$

Por consiguiente, para resolver el sistema definido en la ecuación (2.10) es necesario calcular una matriz inversa, sin embargo al ser una matriz rectangular se requiere utilizar la pseudoinversa [23] de la matriz $V(x)$ como se muestra a continuación:

$$V^+ = (V^T V)^{-1} A^T \quad (2.11)$$

donde V^+ es la pseudoinversa de $V(x)$. El nuevo sistema queda de la siguiente forma:

$$P = V(x)^+ Y \quad (2.12)$$

por ultimo, para obtener la aproximación numérica se sustituye en la ecuación (2.9) el vector de coeficientes obtenidos en P (ecuación (2.12)).

2.2.3. Ecuación diferencial

Una ecuación diferencial relaciona las variables independiente con las variables dependientes y sus derivadas con respecto a una o más variables. Si $y = f(x)$ es una función dada, se puede interpretar su derivada como la tasa de cambio de la variable y , que es dependiente, a la variable x , que es independiente [24, 25].

Una ecuación diferencial ordinaria general de orden n se suele representar mediante los símbolos:

$$F(x, y, y', \dots, y^n) = 0 \quad (2.13)$$

Se supondrá que es posible despejar la derivada de orden máximo y^n , de una ecuación diferencial de orden n , como la mostrada en la ecuación (2.13):

$$y^n = f(x, y, y', \dots, y^{n-1}). \quad (2.14)$$

Existe una función Φ , que esta definida en algún intervalo I , que cuando se sustituye en una ecuación diferencial y la transforma en una identidad, se dice que es una solución de la ecuación diferencial en ese intervalo. Es decir, la solución de la ecuación diferencial ordinaria (ecuación (2.13)) es una función Φ con al menos n derivadas:

$$F(x, \Phi(x), \Phi'(x), \dots, \Phi^n(x)) = 0, \text{ para todo } x \text{ en } I \quad (2.15)$$

De esta forma, se puede decir que $y = \Phi(x)$ satisface la ecuación diferencial. I puede ser un intervalo abierto, (a, b) , cerrado, $[a, b]$, infinito, (a, ∞) , etc. Para fines prácticos, se supondrá que x se encuentra en el dominio de los números reales.

Problemas de valor inicial

Es común observar ecuaciones diferenciales sujetas a condiciones prescritas, es decir, condiciones que imponen a $y(x)$ o a sus derivadas. En algún intervalo Z que contiene a x_0 , el problema

$$\begin{aligned} \frac{d^n y}{dx^n} &= f(x, y, y', \dots, y^{n-1}) \\ y(x_0) &= y_0, \quad y'(x_0) = y_1, \dots, y^{n-1}(x_0) = y_{n-1}, \end{aligned} \quad (2.16)$$

en donde y_0, y_1, \dots, y_{n-1} son constantes reales y son propuestas arbitrariamente, se le llama problema de valor inicial. Los valores propuestos en la función desconocida $y(x)$ y de sus primeras $n - 1$ derivadas en un punto x_0 , tal que $y(x_0) = y_0, \quad y'(x_0) = y_1, \quad \dots, \quad y^{n-1}(x_0) = y_{n-1}$ se les llama condiciones iniciales.

Geométricamente, se observa que para la solución de la ecuación diferencial dados los valores iniciales, es necesario que la solución contenga x_0 en un intervalo I , de esta forma la curva solución pase por el punto (x_0, y_0) . Esto se puede observar en la figura 2.2.

Ecuación diferencial lineal

Una ecuación diferencial lineal es una ecuación diferencial con la forma:

$$a_1(x) \frac{dy}{dx} + a_0(x)y = g(x) \quad (2.17)$$

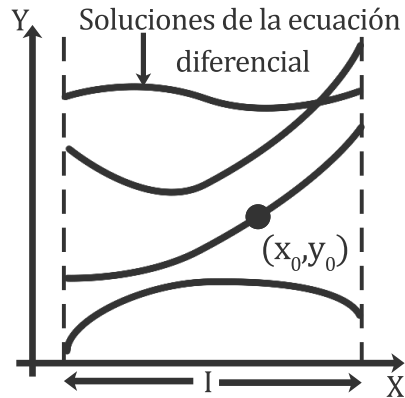


Figura 2.2: Solución al problema del valor inicial.

Si a ambos lados de la ecuación se divide entre el primer coeficiente $a_1(x)$, se obtendrá la forma estándar de una ecuación lineal:

$$\frac{dy}{dx} + P(x)y = f(x). \quad (2.18)$$

Se requiere encontrar una solución de la ecuación (2.18) en un intervalo I , sobre el cual las dos funciones $P(x)$ y $f(x)$ sean continuas. La ecuación diferencial descrita en la ecuación (2.18) tiene una solución que es la suma de dos soluciones, es decir:

$$y = y_c + y_p \quad (2.19)$$

donde y_c es la solución a:

$$\frac{dy}{dx} + P(x)y = 0 \quad (2.20)$$

y y_p es la solución particular de la ecuación (2.18). Se procede a encontrar la solución por separación de variables. Se reescribe la ecuación (2.20) de la siguiente forma:

$$\frac{dy}{y} + P(x)dx = 0, \quad (2.21)$$

al integrar y despejar y obtenemos:

$$y_c = ce^{-\int P(x)dx}. \quad (2.22)$$

Para simplificar, se definirá $y_c = cy_1(x)$, en donde $y_1 = e^{-\int P(x)dx}$.

Para encontrar la solución particular y_p supóngase la existencia de una función u , tal que $y_p = u(x)y_1(x)$, de esta forma la función u es un parámetro variable para encontrar la solución particular. Al sustituir $y_p = uy_1$ en la ecuación (2.18) obtenemos:

$$\begin{aligned} \frac{d}{dx}[uy_1] + P(x)uy_1 &= f(x) \\ u\frac{dy_1}{dx} + y_1\frac{du}{dx} + P(x)uy_1 &= f(x) \\ u\left[\frac{dy_1}{dx} + P(x)y_1\right] + y_1\frac{du}{dx} &= f(x) \\ y_1\frac{du}{dx} &= f(x). \end{aligned}$$

al separar variables e integrar llegamos a:

$$u = \int \frac{f(x)}{y_1(x)} dx, \quad (2.23)$$

Respetando la definición de y_1 se obtiene:

$$y_p = uy_1 = e^{-\int P(x)dx} \int e^{\int P(x)dx} f(x) dx. \quad (2.24)$$

Por consiguiente:

$$y = y_c + y_p = ce^{-\int P(x)dx} + e^{-\int P(x)dx} \int e^{\int P(x)dx} f(x) dx \quad (2.25)$$

para simplificar, multiplicaremos ambos lados de la ecuación por $e^{\int P(x)dx}$

$$e^{\int P(x)dx} y = c + \int e^{\int P(x)dx} f(x) dx \quad (2.26)$$

al derivar:

$$e^{\int P(x)dx} \frac{dy}{dx} + P(x)e^{\int P(x)dx} y = e^{\int P(x)dx} f(x) \quad (2.27)$$

al dividir la ecuación (2.27) entre $e^{\int P(x)dx}$ obtenemos la ecuación (2.18).

A lo largo del trabajo se ha explicado que el EHP es un fenómeno que se caracteriza por el crecimiento de los niveles de glucosa en la sangre en un tiempo determinado, inducido por una ingesta de carbohidratos. Por lo que, si se conoce el valor inicial de la glucosa antes del EHP, es decir, en $t = 0$, es posible obtener el comportamiento de crecimiento con este modelo de ecuaciones diferenciales para un $t > 0$.

Partiendo de la ecuación de crecimiento y decrecimiento dada a continuación:

$$\frac{dx}{dt} = kx, \quad x(t_0) = x_0; \quad (2.28)$$

donde k es una constante de proporcionalidad. De esta manera, para fines de este trabajo se propone la siguiente ecuación diferencial:

$$\frac{d\hat{g}}{dt} = -\tau\hat{g} + u, \quad \hat{g}_0 = g_{0_{nom}}, \quad (2.29)$$

donde \hat{g} es el conjunto de datos ordenados de la glucosa, τ es un valor adimensional que pertenece a los números reales, el cual se ajustará para que la trayectoria coincida con los valores nominales, se hace un especial énfasis en el hecho de que $\hat{g}_0 = g_{0_{nom}}$, lo que indica que el valor inicial se hace coincidir con el valor nominal de las glucosas iniciales de los EHP del paciente. Los valores nominales se explican más adelante. u es una constante que representa la entrada de carbohidratos que induce al EHP.

La solución de la ecuación (2.29) tiene una respuesta en el tiempo presentada en la figura 2.3. De este modelo nominal se resaltan las siguientes características: (1) el modelo propuesto puede simular el EHP al llegar a los valores nominales tales como: el valor máximo y el tiempo en llegar a dicho valor. (2) este tipo de ecuaciones no pueden reproducir la parte posterior al valor máximo, es decir, la caída de la glucosa, sin embargo el enfoque de este trabajo esta situado en el punto número (1), por lo que no es relevante este hecho.

2.2.4. Espacio de estado y matriz de transición

La representación en espacio de estado es un modelo matemático de un sistema que esta descrito con ecuaciones diferenciales de primer tipo que combinan las entradas, las salidas y las variables de estado. Un estado es el conjunto de variables que, junto con la entrada, en un tiempo $t \geq t_0$ brindan el comportamiento del sistema en cualquier $t \geq t_0$ [26].

Las ecuaciones de estado son el conjunto de ecuaciones que describen la dinámica de un sistema mediante la relación entre las variables de entrada, las variables de salida y las variables de estado. La estructura de la ecuaciones de espacio de estado es la siguiente:

$$\begin{aligned} \dot{x}(t) &= Ax(t) + Bu(t) \\ y(t) &= Cx(t) + Du(t) \end{aligned} \quad (2.30)$$

donde $x(t)$ es el vector de estados, $y(t)$ es el vector de salida, $u(t)$ es el vector de entradas, A es la matriz de estados, B es la matriz de entrada, C es la matriz de

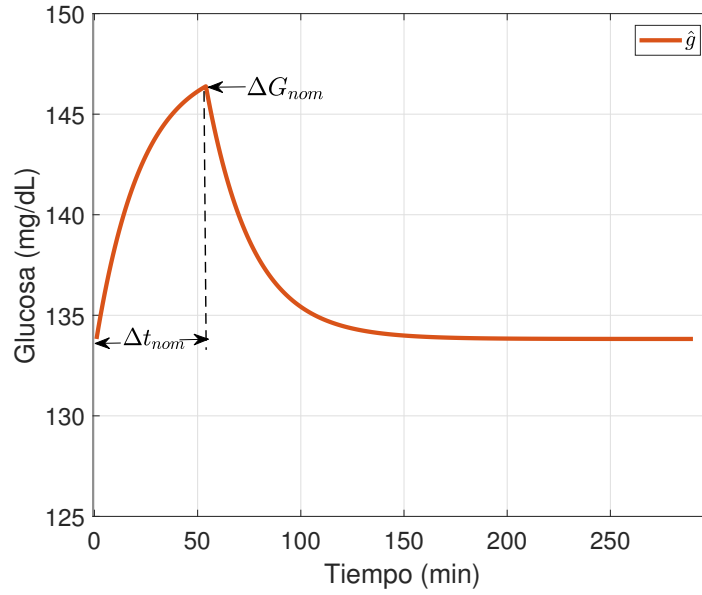


Figura 2.3: Ejemplo de la respuesta en el tiempo del modelo propuesto, con valores nominales arbitrarios.

salida y D es la matriz de transición directa, que comúnmente vale cero.

Para transformar el modelo propuesto en la ecuación (2.29) a su estructura en espacio de estados, es necesario definir el estado con el cual trabajaremos. El estado x será el valor de la glucosa respecto al modelo propuesto, es decir:

$$x = \hat{g} \quad (2.31)$$

por lo que:

$$\dot{x} = \dot{\hat{g}}, \quad (2.32)$$

El espacio de estados sólo lo compone un estado y la salida que nos interesa del sistema es ese mismo estado, es decir, la glucosa dada por el modelo. La estructura vista en la ecuación (2.30) para nuestro modelo sería la siguiente:

$$\begin{aligned} \dot{x} &= -\tau x + u \\ y &= x \end{aligned} \quad (2.33)$$

Respuesta natural de un sistema

Esta respuesta se obtiene únicamente de las condiciones iniciales, cuando la entrada al sistema $u(t)$ se hace igual a cero. Se tiene que:

$$\dot{x} = Ax(t) + Bu(t). \quad (2.34)$$

Donde $u(t) = 0$, por lo tanto:

$$\dot{x} = Ax(t). \quad (2.35)$$

Al aplicar transformada de Laplace se obtiene:

$$sX(s) - x(0) = AX(s) \quad (2.36)$$

Reagrupando la ecuación:

$$X(s) = (sI - A)^{-1}x(0) \quad (2.37)$$

Por lo que se define a la matriz de transición ϕ como:

$$\phi = \mathcal{L}^{-1} \left\{ (sI - A)^{-1} \right\} \quad (2.38)$$

La matriz de transición del modelo propuesto, usando la ecuación (2.38) es la siguiente:

$$\phi = \mathcal{L}^{-1} \left\{ \frac{1}{s - \tau} \right\}, \quad (2.39)$$

aplicando la transformada de Laplace inversa, tenemos:

$$\phi = e^{\tau t} \quad (2.40)$$

La ecuación (2.40) es la matriz de transición de nuestro modelo.

2.2.5. Estimación de parámetros

Se propone un modelo para la estimación de datos reales, sin embargo se tiene que buscar el mejor modelo que describa mejor el evento físico del cual estamos trabajando. Un buen indicador de que el modelo que estamos construyendo es un buen modelo es la ecuación (2.4), ya que se busca la minimización de esta y al ser más pequeño su valor se logrará el objetivo planteado, que es un modelo del EHP [27].

Estimación paramétrica con algoritmos genéticos

Partiendo de la ecuación diferencial propuesta en la ecuación (2.29) y para fines de implementación se considerará lo siguiente:

$$\tau = \frac{a}{b} \quad (2.41)$$

de tal forma que:

$$\frac{d\hat{g}}{dt} = -\frac{a}{b}\hat{g} + u, \quad \hat{g}_0 = g_{0_{nom}}, \quad (2.42)$$

- 1.- Generación de una población de tamaño M con una función aleatoria de distribución uniforme.
- 2.- Evaluación de la población.
- 3.- Selección de los mejores N individuos, donde $N \ll M$.
- 4.- Se calcula la media y la desviación estándar de la población seleccionada.
- 5.- Se calcula una nueva generación, esta vez utilizando una función aleatoria de distribución normal, donde el 50 % de las nuevas generaciones utilizan la media y la desviación estándar calculadas en el punto 4 y el resto utilizan los valores del mejor evaluado.
- 6.- Si la solución no es encontrada, regresar al punto 2).

Cuadro 2.1: Algoritmo del EvoNorm.

donde a, b son variables adimensionales, las cuales son necesarias para obtener la respuesta en el tiempo que coincida con la solución de la ecuación (2.29). Esta tarea se llevo a cabo utilizando un algoritmo genético que alternara los valores de ambos parámetros de tal forma que se busca obtener la solución optima, es decir, minimizar el error que existe entre el modelo nominal y los valores obtenidos del registro. El algoritmo genético que se implementó fue el EvoNorm [28].

El EvoNorm utiliza funciones de distribución normal, dichas funciones por si solas son capaces de describir una gran cantidad de fenómenos que ocurren en el día a día. Para esta construcción se utilizan dos parámetros: (1) es la media de los datos, que indica el centro de la campana y (2) la desviación estándar y es una medida de dispersión que existe al rededor de la media, es decir, la apertura de la campana es proporcional a este valor.

El EvoNorm presenta las características de un algoritmo evolutivo, tiene un proceso de evaluación así como uno de selección, la diferencia radica en el cruce y la mutación, estas son sustituidas por el calculo de los parámetros de la función normal. El algoritmo del EvoNorm se muestra en en el cuadro 2.1.

2.3. Modelos matemáticos basados en datos

La predicción o la estimación de los valores de las variables se da a partir de los valores de otras variables y se consolida en el siguiente supuesto: Si dos (o más) variables covarían entre sí, es decir, presentan una relación, es posible saber el comportamiento de una de las variables basándose en el comportamiento de otra variable y conseguir una estimación de un estado futuro [29].

El problema con la predicción de los EHP es que se presenta una alta variabilidad de las condiciones, específicamente hablando del efecto que tienen las ingestas de los carbohidratos con el aumento de la glucosa posprandial. Lo que dificulta la predicción directa de un estado hiperglucémico mediante herramientas convencionales.

A continuación se plantean las herramientas utilizadas para la correcta predicción de los EHP para cada paciente.

2.3.1. Asimilación de datos

La asimilación de datos es una rama disciplinaria de las matemáticas que se encarga de combinar de forma óptima los modelos numéricos con las observaciones de los modelos físicos. Existen diferentes objetivos buscados con la asimilación de datos, entre ellos: la determinación de la posición de un estado en un sistema, determinación de condiciones iniciales para un modelo de pronóstico numérico, interpolación de datos, cuya observación fue escasa, al utilizar el conocimiento del sistema, etc. La asimilación de datos es distinta de otras formas de aprendizaje de máquina, análisis de imágenes y otros métodos estadísticos ya que utiliza un modelo dinámico del sistema [30, 31]. El uso de la asimilación de datos tuvo su mayor implementación dentro de la aplicación de sistemas dinámicos caóticos, cuya predicción es difícil con las herramientas de extrapolación convencionales. La causa de esta dificultad se debe a que los pequeños cambios dentro de las condiciones iniciales del sistema conducían a grandes cambios en la precisión de la predicción, comúnmente llamado efecto mariposa.

Para empezar en la asimilación de datos, es necesario asumir que el sistema a considerar tiene la siguiente ecuación diferencial:

$$\frac{dx}{dt} = f(t, x) \quad (2.43)$$

con la siguiente condición inicial:

$$x(0) = x_0 \quad (2.44)$$

Como se ha visto existen muchos métodos de encontrar la solución a dicha ecuación diferencial, sin embargo hasta ahora se ha supuesto que es posible describir tanto la función en la ecuación (2.43) como sus condiciones iniciales, cuando en realidad eso es una tarea difícil. Por ejemplo, si se considera a la ecuación

(2.43) como una ecuación altamente no lineal, una mínima variación a sus condiciones iniciales puede cambiar sus condiciones de comportamiento y de predicción. Por precisión, se describirá el sistema de la ecuación (2.43) y sus condiciones iniciales de la siguiente forma:

$$\frac{dx}{dt} = f(t, y) + q_1(t) \quad (2.45)$$

$$x(0) = x_0 + q_2 \quad (2.46)$$

donde $q_1(t)$ representa el error inherente al sistema, perturbaciones o cualquier otro ruido que pueda afectarlo, mientras que q_2 representa el error que yace en las condiciones iniciales, justificado por que no es posible medirlo o prescribirlo con exactitud en un modelo físico realista. Sin embargo, pese a que estamos considerando los errores del sistema y las condiciones iniciales, esto no nos garantiza un buen desempeño del modelo. Es por eso que para sistemas altamente no lineales la asimilación de datos considera, además, la existencia de mediciones físicas del evento a modelar, las cuales son representadas tal que:

$$g(t, x) + q_3 = 0 \quad (2.47)$$

donde q_3 representa el error existente dentro de la medición.

La asimilación de datos toma un pronóstico, también llamada primera suposición, y le aplica una corrección a la previsión con base en un conjunto de datos observados y una serie de errores que están presentes tanto en las mediciones como en el pronóstico. La diferencia presentada entre las predicciones y las mediciones, en ese momento, se le conoce como innovación, ya que brinda nueva información para el proceso de asimilación. Posteriormente se aplica un factor de ponderación a la innovación, para determinar cuanto debe corregirse la nueva predicción. El análisis consiste en buscar la mejor estimación del estado basado en la corrección del pronóstico para determinar el mejor valor de la ponderación de la innovación. Gran parte del trabajo presente en la asimilación de datos es la estimación adecuada de dicho factor de ponderación.

2.3.2. Filtro de Kalman

El Filtro de Kalman es una potente herramienta matemática que juega un importante papel cuando se incluyen mediciones del mundo real en el sistema con el que se trabaja. Fue propuesto por Rudolph Emil Kalman a finales de la década de 1950, con la finalidad de filtrar y predecir sistemas lineales [32, 33].

El Filtro de Kalman es un conjunto de ecuaciones que implementan un estimador del tipo predictor-corrector. Se procesan todas las mediciones disponibles, sin tomar en cuenta la precisión de estas, para estimar el valor actual de la variable de interés. Todo esto se puede hacer debido a:

1. Todo el conocimiento que se tiene del sistema y sensores que entregan las mediciones.
2. Descripciones estadísticas de los ruidos del sistema, errores de medición e incertidumbre en los modelos.
3. Toda la información disponible sobre la variable de interés.

El algoritmo del filtro es de procesamiento de datos, por consiguiente solamente podrá trabajar sobre medidas discretas en lugar de trabajar en tiempo continuo. Una ventaja de ser un algoritmo recursivo es que no requiere almacenar todos los datos previos para procesarlos de nuevo a medida que se tomen nuevos valores.

Algoritmo del filtro de Kalman

El filtro de Kalman representa una predicción en el estado x_t en el tiempo t que viene dada por la media, x_t y la covarianza P_t . El filtro de Kalman recibe como entrada la suposición en el tiempo $t - 1$ representada por x_{t-1} y P_{t-1} . Para la actualización del siguiente estado se requieren las señales de control (u_t) y las mediciones que proporcionan los sensores (z_t). Finalmente, la salida del filtro de Kalman es la suposición en el tiempo t , que es x_t y P_t . El algoritmo se muestra en el cuadro 2.2.

Se puede apreciar que dentro del algoritmo existen dos diferentes etapas: 1) Etapa de predicción, en la que se proyecta la suposición en el instante t actual, se define el siguiente estado gracias a las condiciones actuales. 2) Etapa de actualización, donde una vez que se predice el siguiente estado, se hace una corrección en la que se toma en cuenta la medición tomada por los sensores en el instante t y se calcula la ganancia de Kalman. Una vez hecho estos ajustes es necesario tomar esta información final para el siguiente ciclo y repetir el proceso las veces que sean necesarias. A continuación, se definen las matrices mostradas en el cuadro 2.2.

- A_t , dimensión $n \times n$, relaciona el estado en el instante $t - 1$ con el estado en el instante t , en ausencia de señales de control.
- B_t , dimensión $n \times l$, opcional, relaciona las señales de control con el estado actual.

Etapas de predicción:	
1.-	Proyección del estado hacia adelante $\bar{x}_t = A_t x_{t-1} + B_t u_t$
2.-	Proyección de la covarianza del error hacia adelante. $\bar{P}_t = A_t P_{t-1} A_t^T + R_t$
Etapas de actualización:	
3.-	Cómputo de la ganancia de Kalman $K_t = \bar{P}_t C_t^T (C_t \bar{P}_t C_t^T + Q_t)^{-1}$
4.-	Actualización del estado con la medida (z_t) $x_t = \bar{x}_t + K_t (z_t - C_t \bar{x}_t)$
5.-	Actualización de la covarianza del error $P_t = (I - K_t C_t) \bar{P}_t$
6.-	Devuelve x_t, P_t

Cuadro 2.2: Algoritmo del filtro de Kalman

- R_t , dimensión $n \times n$, covarianza del ruido del proceso.
- C_t , dimensión $m \times n$, matriz que relaciona el estado actual con las observaciones del entorno.
- Q_t , dimensión $n \times n$, representa la covarianza del ruido en las observaciones.
- K_t , dimensión $n \times m$, es la ganancia de Kalman. Dicha ganancia indica la confianza en las características observadas, empleando su propia incertidumbre y una medida de calidad de los datos del proceso y los medidos.

2.3.3. Redes neuronales artificiales

Una Red Neuronal Artificial (RNA) es un modelo matemático inspirado en el comportamiento biológico de las neuronas y en la estructura del cerebro. Es un sistema inteligente que lleva a cabo tareas de forma distinta a como lo haría una computadora convencional. Existen tareas en las que el uso de computadoras convencionales no es óptimo, ya que las hace pesadas y de difícil procesamiento, tales como el reconocimiento y clasificación de patrones, sin embargo el cerebro humano puede resolver estas tareas correctamente y sin aparente esfuerzo.

Existen diferentes tipos de neuronas, en la Figura 2.4 se muestra un modelo simplificado y se compone por:

- Soma: el cuerpo central que contiene el núcleo celular.

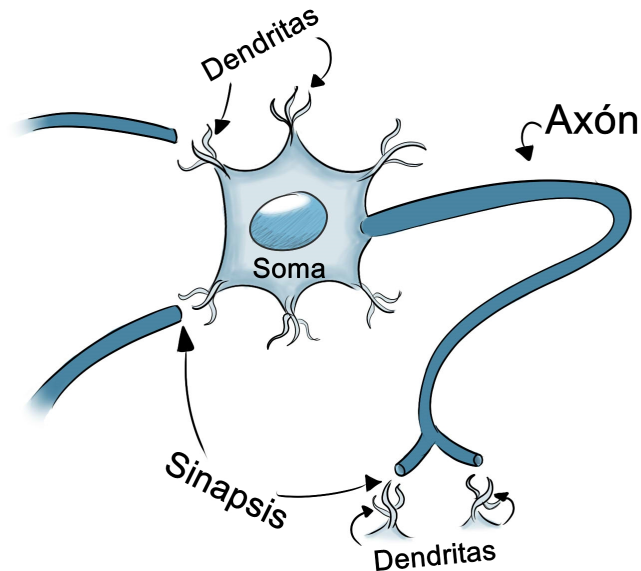


Figura 2.4: Modelo simplificado de una neurona biológica.

- Axón: es una prologación del Soma.
- Dendritas: son ramificaciones terminales.
- Sinapsis: es la zona de conexión entre una neurona y otra.

Se conoce que la función principal de las neuronas es la transmisión de los impulsos nerviosos, que viajan por la neurona comenzando por las dendritas, hasta llegar a la terminación del axón, es aquí donde pasan a otra neurona y a esto se le conoce como conexión sináptica.

Las RNA son un intento de la emulación de las conexiones cerebrales que se encargan de los procesos de aprendizaje con los cuales respondemos ante los estímulos del exterior.

Modelo neuronal de McCulloch-Pitts

El primero modelo presentado de una neurona artificial, capaz de resolver tareas simples, fue hecho por Warren McCulloch y Walter Pitts, en el año 1943 [34]. Dicho modelo se presenta en la Figura 2.5, se puede observar que consta de los siguientes elementos:

- x, y , que representan las entradas.

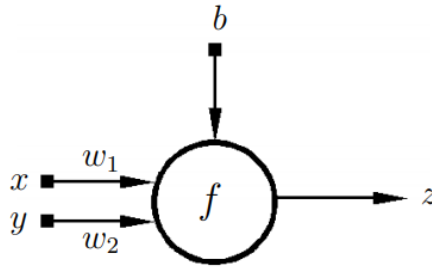


Figura 2.5: Modelo de la neurona de McCulloch-Pitts

- w_1, w_2 , son los pesos sinápticos correspondientes a cada entrada.
- b , que es un término aditivo.
- f , es una función de activación.
- z , la salida.

Las entradas x, y representan el estímulo externo que la neurona recibe, la salida z es la respuesta a dicho estímulo. La forma de adaptarse de la neurona es mediante la modificación del valor de sus pesos sinápticos w_1, w_2 y el término aditivo b . Estos últimos reciben el nombre de parámetros libres pues pueden ser cambiados y adaptados con respecto a cada tarea determinada.

En el modelo de McCulloch-Pitts, la salida z se expresa como:

$$z = f(w_1x + w_2y + b) \quad (2.48)$$

donde f es la función de activación seleccionada de acuerdo a la tarea realizada.

Aplicación del perceptrón

Se aplicará el modelo de McCulloch-Pitts, para realizar una tarea de clasificación de plano. Para eso, la función de activación será la función signo dada por:

$$f(s) = \begin{cases} 1, & \text{si } s \geq 0 \\ -1 & \text{si } s < 0 \end{cases} \quad (2.49)$$

Es decir, la salida de la red neuronal z estará dada por:

$$z = \begin{cases} 1, & \text{si } w_1x + w_2y + b \geq 0 \\ -1 & \text{si } w_1x + w_2y + b < 0 \end{cases} \quad (2.50)$$

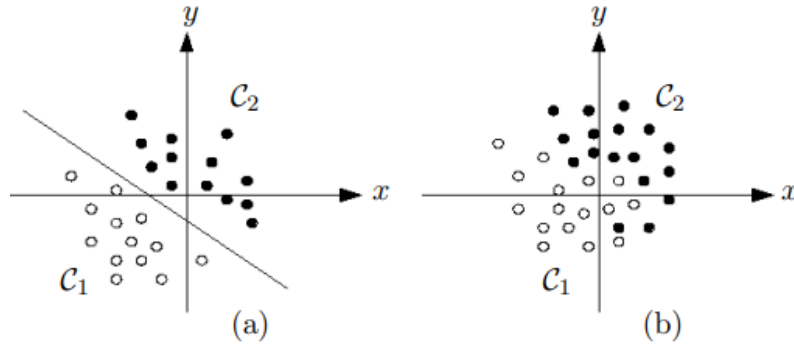


Figura 2.6: (a) Clases en el plano, separables linealmente. (b) Clases en el plano, no separables linealmente.

Se tienen dos clases en el plano: la clase C_1 , conformada por los círculos blancos y la clase C_2 , formada por los círculos negros, mostrados en la Figura 2.6. Cada elemento de estas clases se representa por un punto (x, y) en el plano. Además se considera que dichas clases pueden separarse linealmente, lo que quiere decir que es posible trazar una recta que sea capaz de separar ambas clases (Figura 2.6 (a)).

Se considera el modelo presentado en la Figura 2.5, cuya salida es la ecuación (2.50). La neurona artificial puede clasificar correctamente las clases C_1 y C_2 si los pesos sinápticos w_1 , w_2 y el término aditivo b , hacen que la recta con la ecuación

$$y = -\frac{w_1}{w_2}x - \frac{b}{w_2} \quad (2.51)$$

separe de forma correcta ambos grupos. La ecuación implícita de la recta es:

$$w_1x + w_2y + b = 0. \quad (2.52)$$

Notese que si el punto $(x_0, y_0) \in C_1$, entonces $w_1x_0 + w_2y_0 + b < 0$ y si $(x_0, y_0) \in C_2$, entonces $w_1x_0 + w_2y_0 + b > 0$. Por lo tanto, dado el par $(x_0, y_0) \in C_1 \cup C_2$, la neurona clasifica al mismo de la siguiente manera:

$$\begin{aligned} (x_0, y_0) \in C_1 &\Leftrightarrow z = -1 \\ (x_0, y_0) \in C_2 &\Leftrightarrow z = 1 \end{aligned} \quad (2.53)$$

Se supone entonces que se tienen dos clases C_1^* y C_2^* , que sean separables linealmente y distintas a las anteriores, la neurona no podrá clasificar correctamente a estas clases, pues la recta planteada en la ecuación 2.51 no puede separarlas.

Si embargo, los parámetros libres pueden ser modificados para obtener los nuevos w_1^*, w_2^*, b^* tal que la recta

$$y = -\frac{w_1^*}{w_2^*}x - \frac{b^*}{w_2^*} \quad (2.54)$$

si pueda separar el nuevo conjunto. El proceso por el cual la neurona se adapta a los nuevos valores, se le conoce como *método de aprendizaje*. Este proceso permite modificar los parámetros libres con el fin de que la neurona sea capaz de afrontar diferentes situaciones.

Perceptrón multicapa

En un perceptrón multicapa se encuentra un conjunto de neuronal organizadas por capas. Se constituyen por los nodos de entrada, los nodos de salida que entrega la salida final del sistema y, entre ambas, encontramos la capa oculta (Figura 2.7). La Red Neuronal puede tener varias capas ocultas, o simplemente no tener ninguna. Los links sinápticos (las flechas saliendo y llegando a las neuronas) indican el flujo de la señal y cada una tiene asociado un peso sináptico. Si una neurona presenta salidas hacia una o más neuronas, estas recibirán la misma información. Para calcular el número total de capas de una red se suma el número total de capas ocultas más la capa de salida [34].

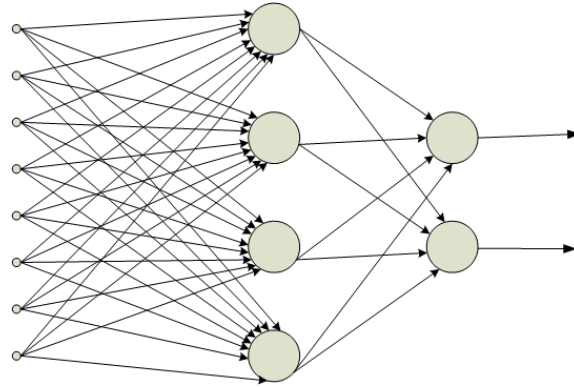


Figura 2.7: Esquema de muestra de una Red Neuronal de dos capas.

El principal objetivo de este tipo de red es el mismo que el modelo de McCulloch-Pitts, ajustar los pesos sinápticos para establecer una correspondencia entre un conjunto de entrada y un conjunto de salidas deseadas, de tal forma que:

$$(x_1, \dots, x_N) \in \mathbb{R}^N \longrightarrow (y_1, \dots, y_M) \in \mathbb{R}^M. \quad (2.55)$$

Para conseguirlo, se tiene un conjunto de p pares de entrenamiento, de manera que se puede relacionar perfectamente a cada patrón de entrada una salida. Es decir,

$$(x_1^k, \dots, x_n^k) \longrightarrow (y_1^k, \dots, y_M^k), \quad k = 1, \dots, p \quad (2.56)$$

Como muestra, se analizará el perceptrón multicapa con una sola capa oculta, formada por L neuronas ocultas.

$$y_i = f_i \left(\sum_{j=1}^L w_{ij} s_j \right) = f_1 \left(\sum_{j=1}^L w_{ij} f_2 \left(\sum_{r=1}^N t_{jr} x_r \right) \right) \quad (2.57)$$

donde:

- w_{ij} representa el peso sináptico que conecta la neurona de salida i con la neurona j de la capa oculta.
- f_1 es la función de activación de las neuronas de salida.
- t_{jr} es el peso sináptico que conecta la neurona j con la neurona de entrada x_r .
- f_2 es la función de activación de las neuronas de la capa oculta.

Como función de activación será una función diferenciable y no decreciente, comúnmente se utilizan las siguientes.

Función logística

$$f(x) = \frac{1}{1 + e^{-2\beta x}} \quad (2.58)$$

Es una función simple ya que pasa por los valores del potencial sináptico al intervalo $[0, 1]$. La pendiente de la curva es controlada por el parámetro de ganancia β y es proporcional a ella. La derivada de esta función es simple:

$$f'(x) = 2\beta f(x)[1 - f(x)] \quad (2.59)$$

Función tangente hiperbólica

$$f(x) = \tanh(\beta x) = \frac{e^{\beta x} - e^{-\beta x}}{e^{\beta x} + e^{-\beta x}} \quad (2.60)$$

Los valores del potencial sináptico pasan por el intervalo $[-1, 1]$ y su pendiente es controlada proporcionalmente con el valor de β . La derivada de esta función es simple ya que está en función de si misma:

$$f'(x) = \beta(1 - f(x)^2) \quad (2.61)$$

2.4. Esquema propuesto

Para la solución del problema de predicción de EHP, se propuso el mostrado en la Figura 2.8. Para la solución del problema de predicción es necesario cruzar tres etapas: (1) procesamiento de datos, (2) asimilación de datos y (3) etapa de predicción. Estas etapas se describen a continuación.

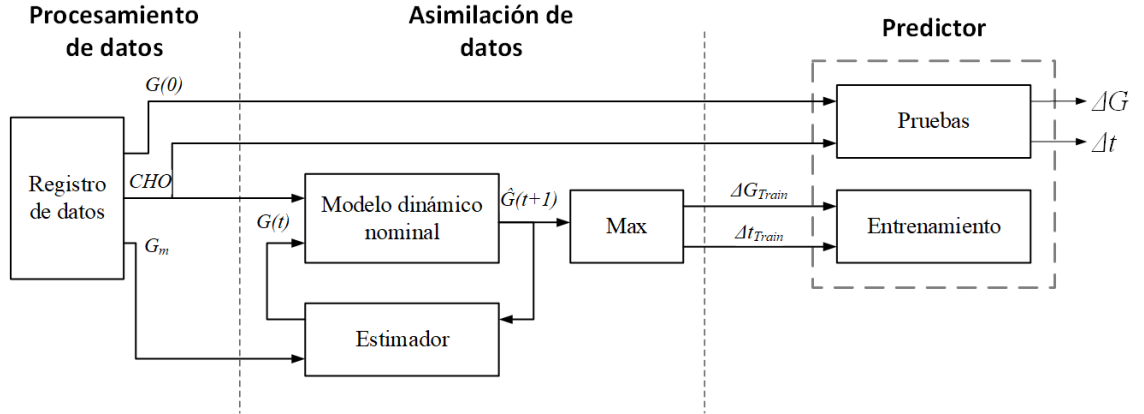


Figura 2.8: Esquema propuesto.

En el siguiente capítulo se describe a detalle cada una de las partes del esquema propuesto.

Capítulo 3

Esquema híbrido para la predicción del EHP

El principal objetivo de este trabajo es la predicción de los parámetros fundamentales de un EHP, tales como el pico máximo de glucosa y el tiempo en llegar a ese punto. Para lograr dicho objetivo lo primero es entender el comportamiento de un EHP y para eso se busca el diseño de un modelo matemático que sea capaz de lograrlo. Por lo tanto se exploraron diversos métodos.

Una vez encontrado el modelo es necesario proceder a la predicción de estos parámetros mediante el uso de los datos clínicos de los pacientes y el modelo en sí, es por eso que el método es híbrido ya que usa una base de datos existente y un modelo matemático del proceso.

3.1. Registro de datos

Los datos de entrada constan de un registro de 16 pacientes. Cada paciente se sometió, durante al menos 2 semanas, a un estudio de monitoreo continuo de glucosa, se colocó un sensor que midiera y registrara el nivel de glucosa cada cinco minutos. Cada paciente tiene una matriz de datos por cada día que duró el estudio. A su vez, esta matriz de datos se compone de dos columnas: la primer columna son las mediciones de glucosa del medidor continuo a lo largo de un día efectivo, es decir, desde que se presenta el desayuno (que por desayuno se entiende como la primer comida del día) hasta el final del efecto del EHP de la cena; la segunda columna corresponde al vector de carbohidratos, que la mayoría de sus elementos son 0, salvo aquellos donde se registró una ingesta de carbohidratos, en cuyo caso el valor del elemento es la cantidad (en mg) de carbohidratos que consumió.

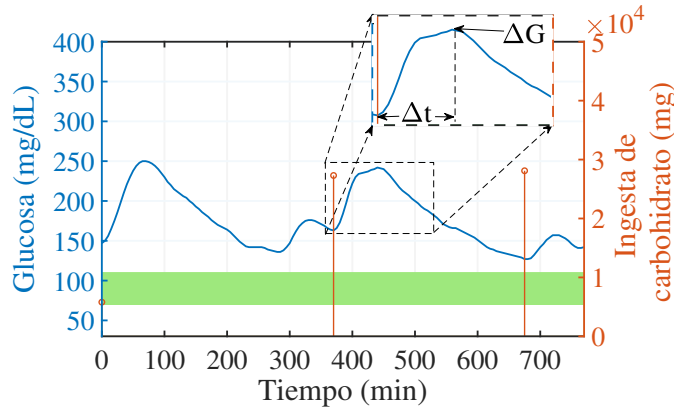


Figura 3.1: Identificación de un EHP a lo largo del registro del medidor continuo de glucosa.

Durante el procesamiento de datos se separaron todos los EHP identificables de cada paciente. En la figura 3.1 se puede observar este proceso de identificación. A partir de una ingesta de carbohidratos se identifica el aumento de glucosa posprandial y se aísla de los demás datos. De este conjunto de datos del EHP se destacan dos importantes: (1) ΔG que es el valor máximo alcanzado durante el EHP y (2) Δt que es el tiempo que tardó en llegar a dicho valor máximo.

De este procesamiento de datos se obtiene: G_m , vector de datos de glucosa para cada EHP del paciente; CHO , que es un vector que contiene la información de las ingestas de carbohidratos y $G(0)$ corresponde a la glucosa inicial de cada EHP.

Posteriormente se establece el escenario de estudio, el cual corresponde al *día productivo* del paciente. Se define como *día productivo* al periodo del día en el que el paciente se encuentra activo, es decir, descartan las lecturas del medidor durante el periodo de sueño. Como no se puede definir por las lecturas la hora en la que el paciente se despertó o, en su defecto, se durmió, se toma como inicio del día la primer muestra a la hora a la que el paciente registro su primer comida (el desayuno) y como ultima muestra la medición que marca el fin del EHP que corresponde a última ingesta del día (la cena).

A continuación, se muestra un ejemplo del registro. Se puede ver en la primer columna los registros de glucosa en mg/dL , en la segunda columna la ingesta de carbohidratos que registro el paciente, en mg . En negrita se destacan las lecturas que pautan el inicio de un EHP y siempre corresponden a una ingesta de carbohi-

dratos.

Glucosa (mg/dL)	Carbohidratos (g)
181	5.5
182	0
183	0
185	0
186	0
⋮	⋮
132	61.9
133	0
135	0
138	0
142	0
⋮	⋮
141	8.8
142	0
142	0
144	0
146	0
⋮	⋮

Cuadro 3.1: Ejemplo de un registro de un día de medición de concentración de glucosa en sangre e ingesta de carbohidratos.

Para lo siguiente, se requiere el aislamiento de los EHP para cada paciente para su posterior análisis. Como principal criterio se tienen las siguientes características:

- **Inicio:** Un EHP inicia cuando existe una ingesta de carbohidratos y se le acompaña de una tendencia a la alza.
- **Manifestación:** Es aquí donde los niveles de glucosa tienden a crecer hasta alcanzar un máximo, después comienza a descender. Comúnmente tiene forma de campana.
- **Fin:** El EHP termina cuando la tendencia a la baja, que se presenta después de alcanzar los valores máximos, se rompe, ya sea por que se mantiene durante un tiempo el mismo valor o vuelve a tener una tendencia a la alza.

Usando este criterio es posible definir los EHP y aislarlos del resto de datos. En la figura 3.2 se puede observar como se aplica el criterio para la selección de los EHP. De esta forma se aísla el efecto que tiene la ingesta de carbohidratos

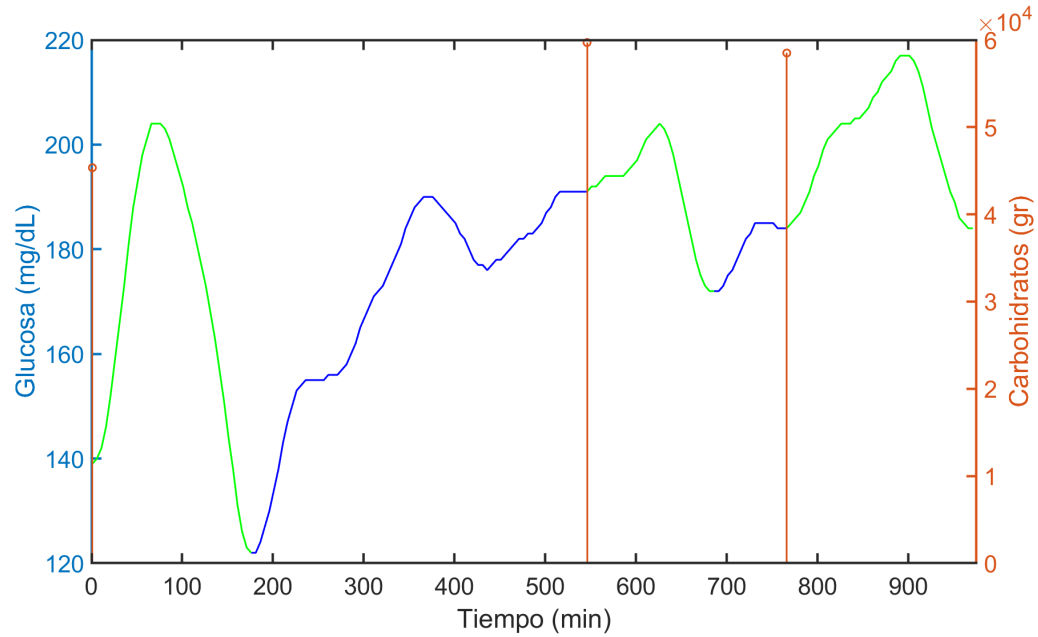


Figura 3.2: Selección de EHP (verde) de un día de registro. De izquierda a derecha se puede apreciar que cada EHP corresponde al desayuno, comida y cena, respectivamente.

3.2. Modelos matemáticos para predecir el EHP

3.2.1. Método de Vandermonde

Una vez que se tienen aislados los EHP se procede con el método. Para la construcción de la matriz de Vandermonde en la ecuación (2.7) se necesita un vector base x que se define como las muestras de tiempo del EHP. Para esto tomaremos el vector correspondiente a un EHP y se le asignará una muestra de tiempo, tratándose como un evento aislado.

El vector x es entonces la columna *Tiempo* de la tabla 3.2 y de esta forma se puede construir la matriz $V(x)$ en la ecuación (2.8). Para el vector Y se toman las muestras de glucosa, correspondientes a los miembros de la columna *Glucosa*. Para poder obtener el polinomio de interpolación expresado en la ecuación (2.9)

Tiempo	Glucosa
0	115
5	116
10	118
15	120
20	123
25	127
30	131
35	136
40	141
45	145
50	146
55	152
60	154
65	155
70	154
75	152
80	148
85	145
90	142
95	140
100	138
105	136
110	134
115	132
120	130
125	128
130	126
135	126

Cuadro 3.2: Tabla de valores de un EHP aislado.

es necesario definir el orden con el cual se va a trabajar. Para la realización de este trabajo se utilizó un orden de valor 4, ya que un polinomio de 4to grado puede describir el comportamiento típico de un EHP, que como ya se menciono antes, tiene una forma de campana. El polinomio entonces queda de la siguiente forma:

$$P(x) = p_1x^4 + p_2x^3 + p_3x^2 + p_4x + p_5 \quad (3.1)$$

De esta forma se dispone a resolver la ecuación (2.12) para obtener los coeficientes a sustituir en la ecuación (3.1). El resultante es el polinomio representativo

del EHP. Sin embargo, este polinomio se sobreajusta al conjunto de datos y, como una primera aproximación es aceptable, pero para fines de esta investigación se utiliza el modelo dinámico descrito en la ecuación (2.29).

3.2.2. Modelo dinámico nominal

Uno de los inconvenientes con el uso de polinomios es la extrapolación. Son útiles para describir los fenómenos que pasan dentro del mismo dominio del tiempo que los datos originales, pero fuera de eso pierden el sentido y no tienen un correcto comportamiento. Es por eso que el uso de un modelo dinámico nominal que pueda realizar la descripción del comportamiento y que al mismo tiempo no presente problemas al extrapolarlo. El modelo dinámico nominal utilizado es el descrito en la ecuación (2.29) el cuál se reescribe aquí para claridad del documento:

$$\frac{d\hat{g}}{dt} = -\tau\hat{g} + u, \quad \hat{g}_0 = g_{0_{nom}}, \quad (3.2)$$

Para lograr la construcción de un modelo que pueda, no sólo describir el comportamiento de un EHP, sino el comportamiento promedio de todos los EHP del paciente. Es por eso que se necesita determinar los siguientes valores:

$$\Delta G_{nom} = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N \Delta G_i, \quad (3.3)$$

$$\Delta t_{nom} = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N \Delta t_i \quad (3.4)$$

y

$$G(0)_{nom} = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N G(0)_i \quad (3.5)$$

donde ΔG_i es valor máximo que presentó el i-ésimo EHP del paciente, ΔG_{nom} representa el promedio de todos los valores máximos presentados en los EHP del paciente. De esta misma forma, Δt_i es el tiempo en el que el ΔG_i se presentó en el i-ésimo EHP y Δt_{nom} es el promedio de tiempo de todos los EHP del paciente. $G(0)_{nom}$ es el promedio de todas las glucosas iniciales de los EHP.

Como se mencionó anteriormente, para que la ecuación (3.2) sea un modelo que describa correctamente el comportamiento de los EHP del paciente es necesario realizar un ajuste de parámetros y para tal caso, el modelo dinámico se reescribe de la siguiente manera:

$$\frac{d\hat{g}}{dt} = -\frac{a}{b}\hat{g} + u, \quad \hat{g}_0 = g_{0_{nom}}, \quad (3.6)$$

Una forma sería alternar los valores de a y b hasta que la función cumpla la meta, sin embargo esto computacionalmente es muy extenso, por lo que la técnica que se utilizó para lograr dicha estimación fue el uso de un algoritmo genético que ayude a optimizar la tarea.

El algoritmo genético utilizado es el EvoNorm [28], cuya función objetivo se describe a continuación:

$$\hat{g}(t)_{obj} = \Delta G_{nom} e^{-\frac{(t-\Delta t_{nom})^2}{8\sigma^2}} + G(0)_{nom} \quad (3.7)$$

donde:

$$\sigma = \frac{\Delta t}{5} \quad (3.8)$$

Esta función objetivo sólo describe una distribución de los datos, por lo que carece de entrada y por consiguiente de una respuesta. Es por eso que, aunque no nos sirva para modelar, es de gran utilidad para encontrar los valores de las variables a y b dentro de la ecuación (2.42). De tal forma que el algoritmo a seguir es el siguiente:

1.- Iniciación. Primeramente se crea la población. Se trata de un conjunto de 100 posibles soluciones, para los parámetros A, B y cada elemento tendrá un valor dado por una función aleatoria y uniformemente distribuida, de entre 1 y 1000.

2.- Inicio del ciclo. Se propone una cantidad de 100 ciclos. Se evalúan las soluciones al ingresar cada par de parámetros en la ecuación (2.42). Se almacena posteriormente el error (ecuación (2.4)) que existe entre el modelo prototipo y el resultante de la solución evaluada.

3.- Selección de la mejor población. Ya almacenados los errores que tuvieron cada una de las posibles soluciones, se escogen las mejores 10, es decir, aquellas que presentaron los errores más bajos. A esta población se le llamará *Población seleccionada*.

4.- Características de la población seleccionada. Posteriormente se calcula la media y la desviación estándar de la población seleccionada, esto con el fin de generar la siguiente población.

5.- Siguiete generación. Para generar la siguiente población se utiliza una función aleatoria pero, a diferencia la iniciación, esta será de distribución normal. El 50% de la nueva población utilizará la media de la población seleccionada y la desviación estándar. El otro 50% restante, a diferencia de los demás, utilizará como media el mejor valor obtenido y, la desviación estándar.

6.- Fin del ciclo. Si no se han cumplido el número total de ciclos, entonces regresar al paso 2. De otra manera, se entregan los valores de los parámetros A, B que cumplen con el objetivo.

3.3. Estimador basado en asimilación de datos

Una vez obtenido el modelo dinámico nominal del paciente es posible realizar la asimilación de datos, utilizando el filtro de Kalman para asimilar los datos y corregir errores asociados a la adquisición de datos.

La asimilación de datos consiste en la corrección de las mediciones existentes comparándolas con un pronóstico dado por un modelo matemático. Dicha corrección dependerá de la diferencia que exista entre la medición real y el pronóstico del modelo, además de una ganancia que determinara cuanto impacto tendrá esta corrección. Posteriormente se utiliza una herramienta de aprendizaje automático que utilice los datos asimilados para generar predicciones, en este caso se predecirá los estados hiperglucémicos máximos y el tiempo que tardará en presentarse.

El filtro de Kalman utiliza el modelo nominal del paciente para la generación de pronósticos que luego se compararán con el registro médico de los pacientes. Regresando al cuadro 2.2 podemos observar el algoritmo de Kalman y su procedimiento, a continuación se especifica cada una de las variables a utilizar:

El filtro de Kalman ajustará sólo las curvas que corresponden a los EHP y nos referiremos a la salida del filtro como *datos asimilados*. Dispondremos entonces de extraer los puntos característicos de los EHP asimilados tales como:

$$\Delta G_{Train} = [\Delta \hat{G}_1, \Delta \hat{G}_2, \dots, \Delta \hat{G}_n] \quad (3.9)$$

y

$$\Delta t_{Train} = [\Delta \hat{t}_1, \Delta \hat{t}_2, \dots, \Delta \hat{t}_n] \quad (3.10)$$

Nombre	Dimensión	Definición
A_t	1×1	La matriz de transición de estado, mostrado en la ecuación (2.40)
B_t	N/A	Al no tener señal de control del estado, se omite.
R_t	1×1	Ruido existente en el modelo, arbitrariamente se le da un error de $5mg/dL$.
C_t	1×1	Matriz de correlación entre los pronósticos y las mediciones. El proceso al tener sólo un estado y una medición cada tiempo t , el valor de esta matriz es 1.
Q_t	1×1	Error asociado al sensor. Se toma el error reportado por el fabricante con un valor de $4mg/dL$.
K_t	1×1	Ganancia de Kalman.

Cuadro 3.3: Especificaciones del Filtro de Kalman.

donde n es el número total de EHP del paciente, $\Delta\hat{G}_i$ es el punto máximo del i -ésimo EHP asimilado y $\Delta\hat{t}$ es el tiempo en el que se presentó dicho punto máximo. Notese que estos valores tienen el subíndice *Train* esto debido a que se utilizarán en el entrenamiento de la herramienta de aprendizaje automático.

3.4. Predictor basado en redes neuronales artificiales.

En la etapa de predicción se utilizó una red neuronal multicapa pre-alimentada. La red consta de dos capas con 3 neuronas en su capa oculta, cada una de ellas tiene de función de activación la función sigmoide mostrada en la ecuación (2.60). La arquitectura de la red se puede ver con más detalle en la figura 3.3.

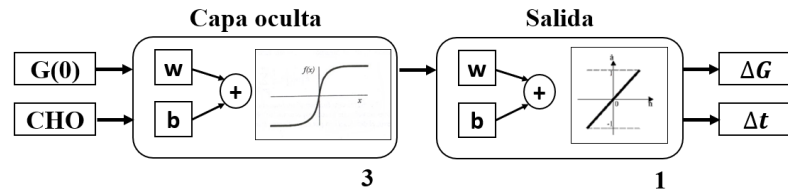


Figura 3.3: Arquitectura de la red neuronal.

Los datos de entrada del entrenamiento de la red corresponden a los valores máximos y el tiempo en que se presentaron, de los datos asimilados. La red se entrena de tal forma que relaciona la glucosa inicial G_0 y el valor de la ingesta de carbohidratos CHO con los valores de entrada, utilizando un algoritmo de retro-propagación [34]. Del total de datos se utiliza el 80 % para el entrenamiento de la red, un 10 % para la validación, donde aun se hacen ajustes en los pesos y el restante 10 % es para las pruebas de la red. Los datos utilizados para el entrenamiento se componen de:

$$G(0) = [g(0)_1, g(0)_2, \dots, g(0)_n], \quad (3.11)$$

$$CHO = [cho_1, cho_2, \dots, cho_n] \quad (3.12)$$

y las ecuaciones 3.9 y 3.10. Donde n es el número total de EHP; $g(0)_i$ es la glucosa inicial del i -ésimo EHP del paciente, aclarando que los valores iniciales del EHP real y el asimilado son los mismos; cho_i es la ingesta de carbohidratos en gramos del i -ésimo EHP.

De tal forma que la red se entrenará con los siguientes datos:

Entrada		Salida	
$G(0)$	CHO	$\Delta\hat{G}$	$\Delta\hat{t}$

Cuadro 3.4: Datos de entrenamiento de la red neuronal.

Resultados

4.1. Base de datos procesados

Lo primero que se realizó fue la selección EHPs válidos, es decir que cuenten con la curva completa de datos característica. De los 16 pacientes de los que se tiene disponibles datos clínicos, sólo 13 resultaron con información suficiente para entrenar el modelo. En la figura 3.2 se puede observar una distinción clara entre los diferentes EHP ocurridos a lo largo de un día y causados por las 3 diferentes ingestas de comida. En la figura 4.1 se observan los resultados del análisis de los datos experimentales para la selección de EHPs de los pacientes enrolados en el experimento.

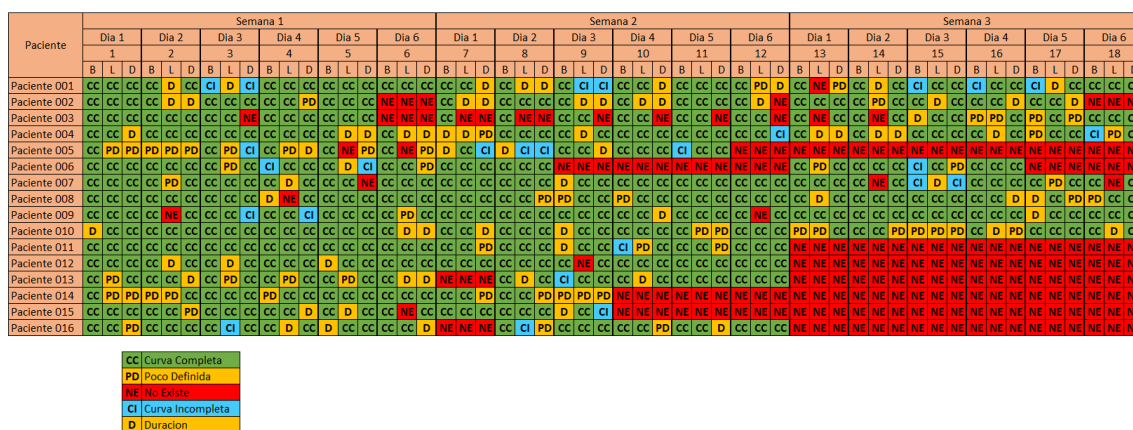


Figura 4.1: Validación de cada EHP por paciente.

Los EHP se clasificaron en 4 categorías:

- **Verde.** Curva completamente definida, el EHP es claramente notable.

- **Amarillo.** La curva no esta clara y se distingue poco.
- **Azul.** La curva comienza a definirse pero por alguna razón externa, ya sea la perdida de información o algún evento fisiológico, no reúne los requisitos para considerarse como una curva definida.
- **Roja.** Curva inexistente.

4.2. Implementación numérica

El esquema propuesto en la figura 2.8 fue implementado numéricamente en MATLAB® en un equipo de cómputo con las siguientes características: Procesador Intel® Core™ i7-4510U 2.0 GhZ, 16 GB de RAM, 512 GB de almacenamiento en SSD. Los resultados se muestran en el siguiente orden: i) Predicción de ΔG y ii) Predicción de Δt . A continuación se muestran las gráficas de resultados de predicción de ambos parámetros para cada paciente.

4.3. Resultados de ΔG

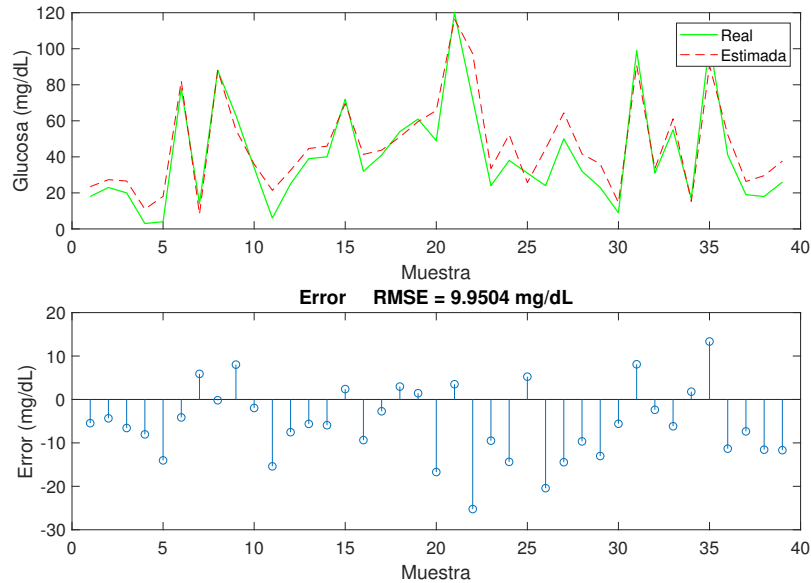


Figura 4.2: Desempeño del modelo para el paciente 1.

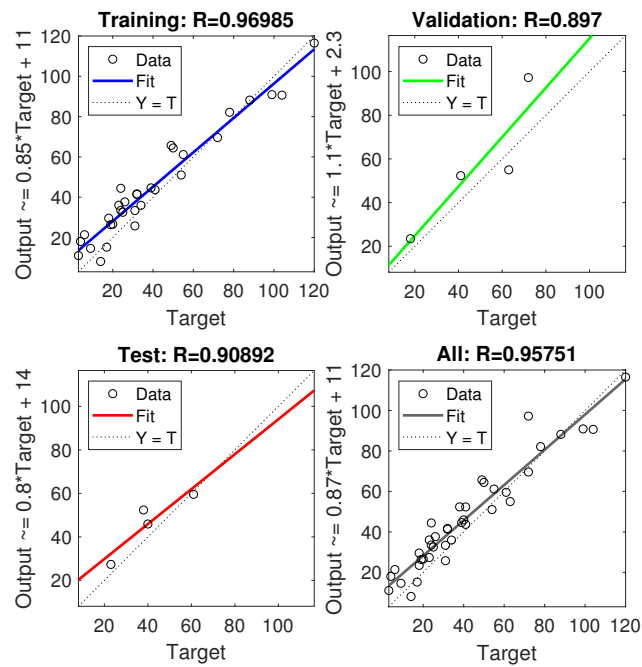


Figura 4.3: Desempeño de la red neuronal para el paciente 1.

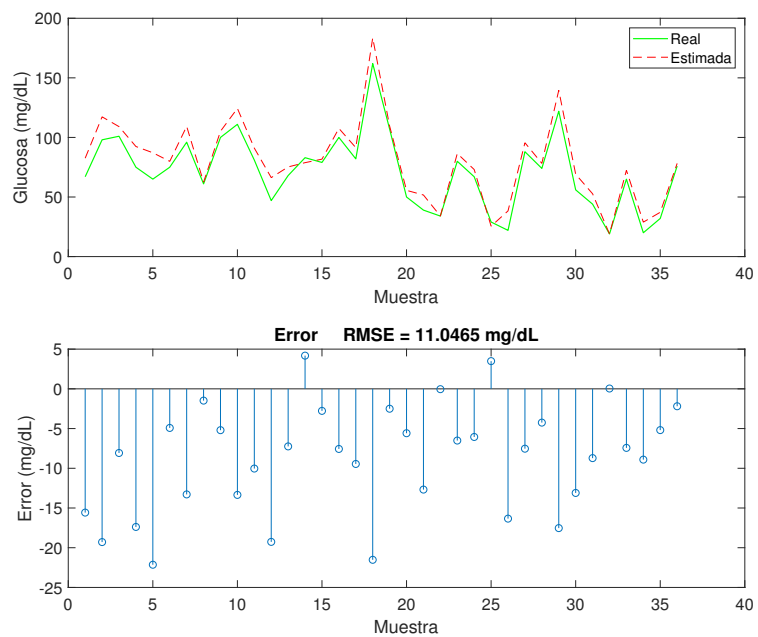


Figura 4.4: Desempeño del modelo para el paciente 2.

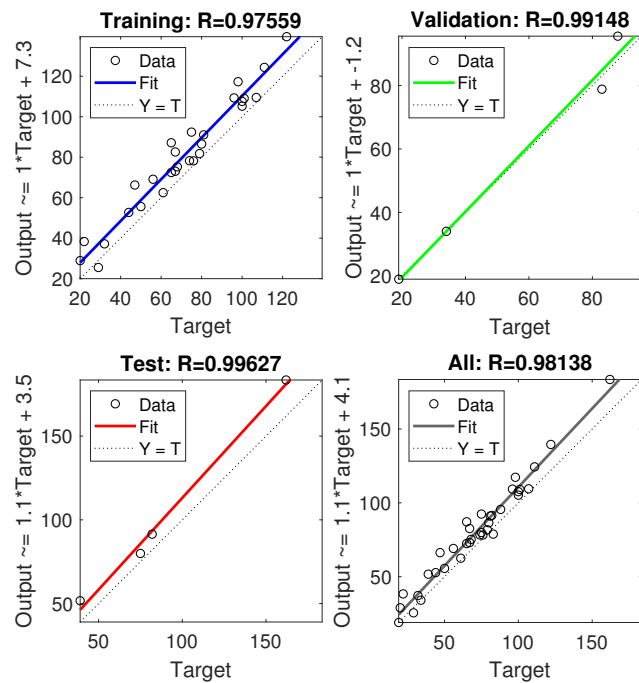


Figura 4.5: Desempeño de la red neuronal para el paciente 2.

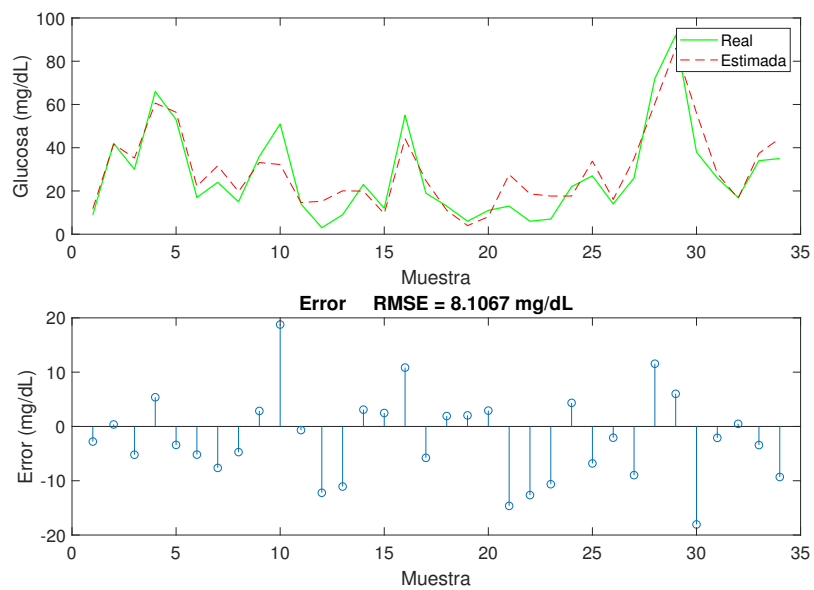


Figura 4.6: Desempeño del modelo para el paciente 3.

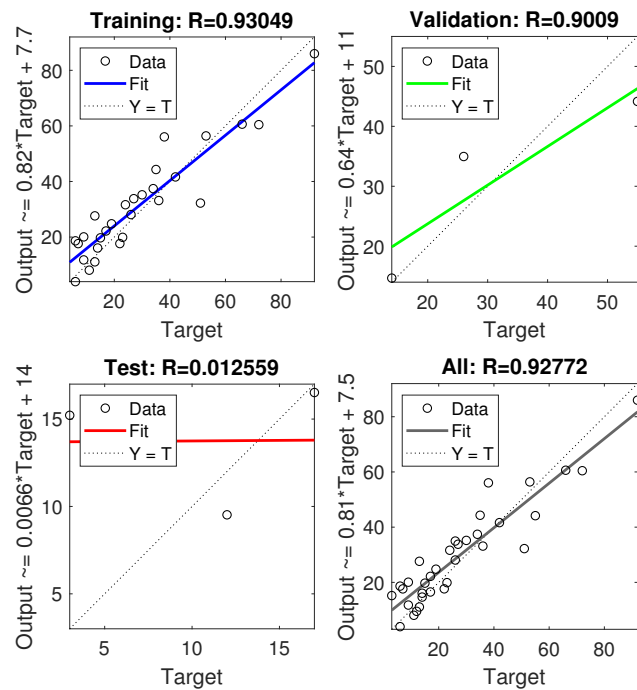


Figura 4.7: Desempeño de la red neuronal para el paciente 3.

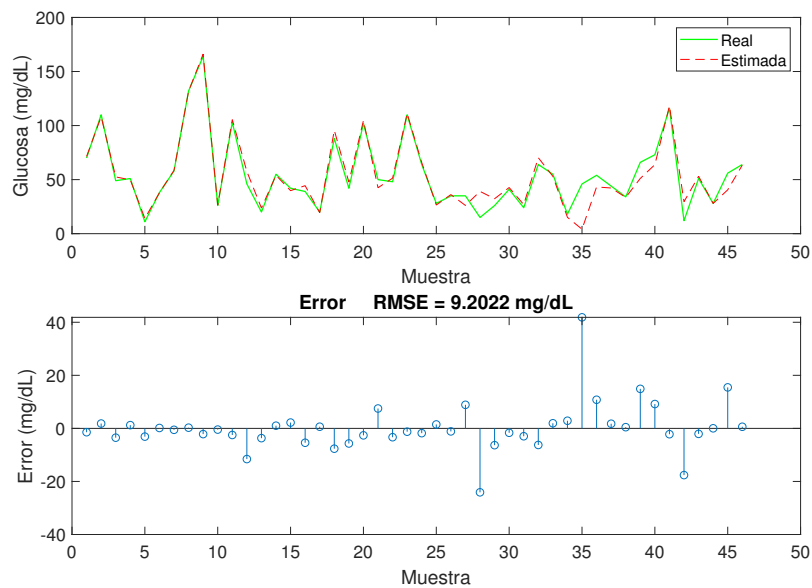


Figura 4.8: Desempeño del modelo para el paciente 4.

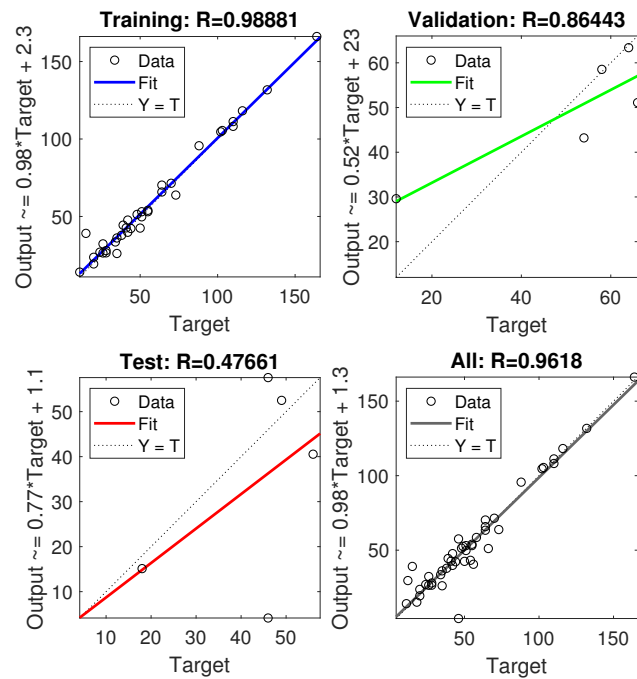


Figura 4.9: Desempeño de la red neuronal para el paciente 4.

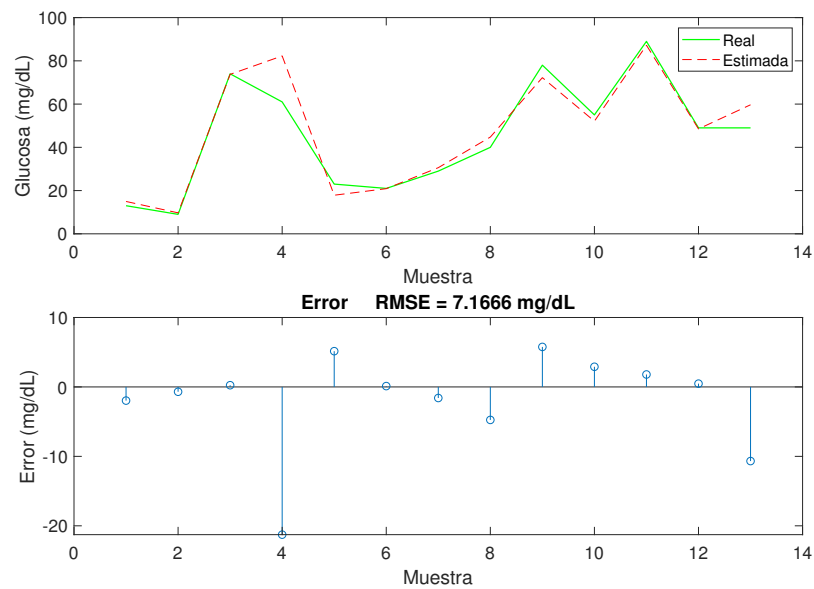


Figura 4.10: Desempeño del modelo para el paciente 5.

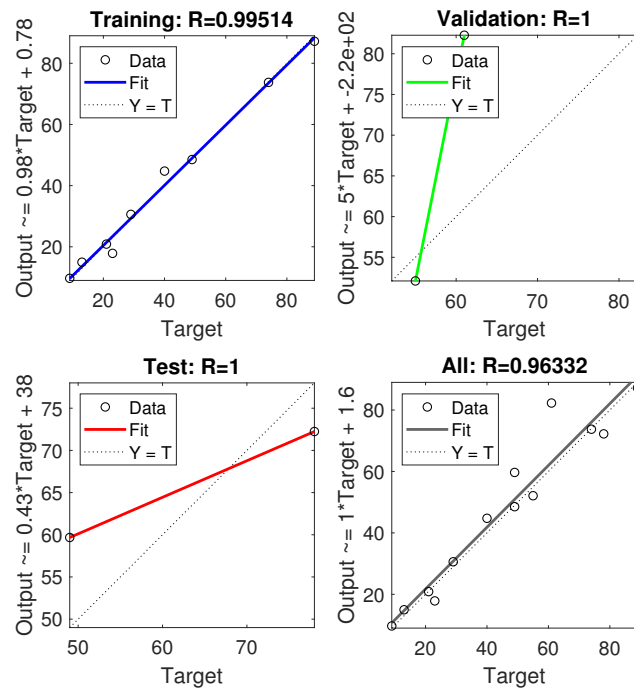


Figura 4.11: Desempeño de la red neuronal para el paciente 5.

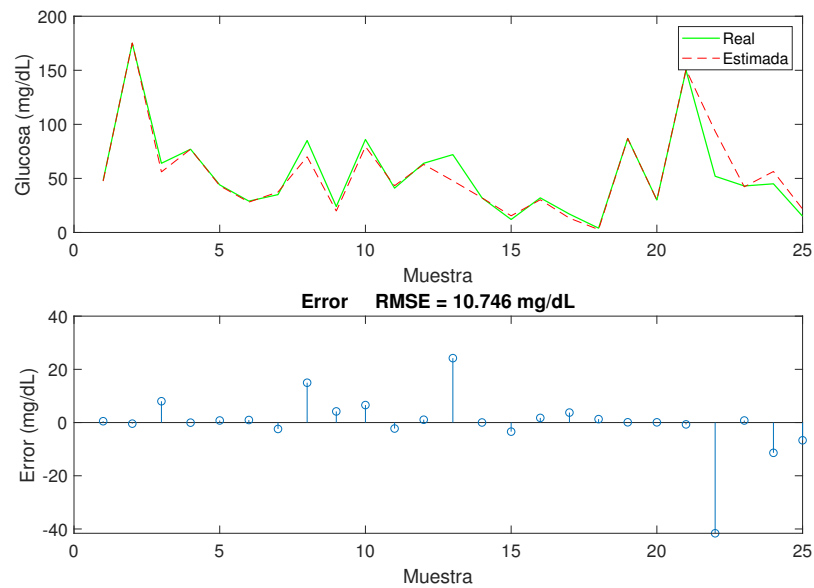


Figura 4.12: Desempeño del modelo para el paciente 6.

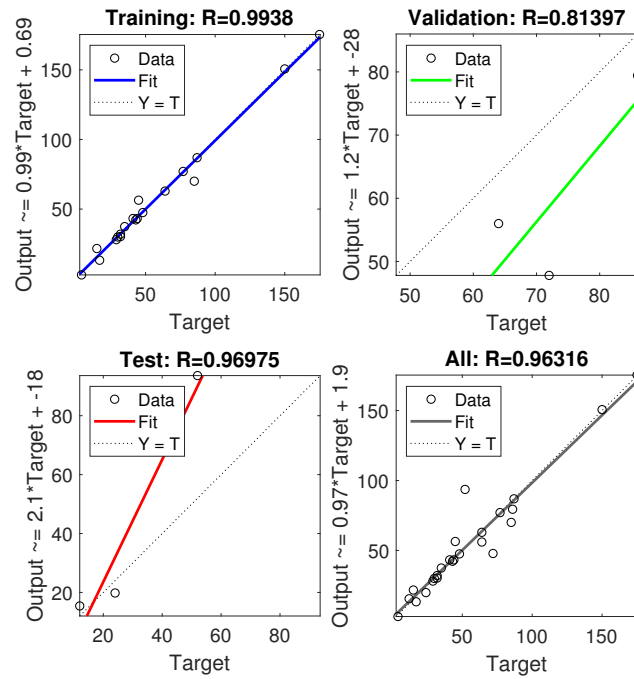


Figura 4.13: Desempeño de la red neuronal para el paciente 6.

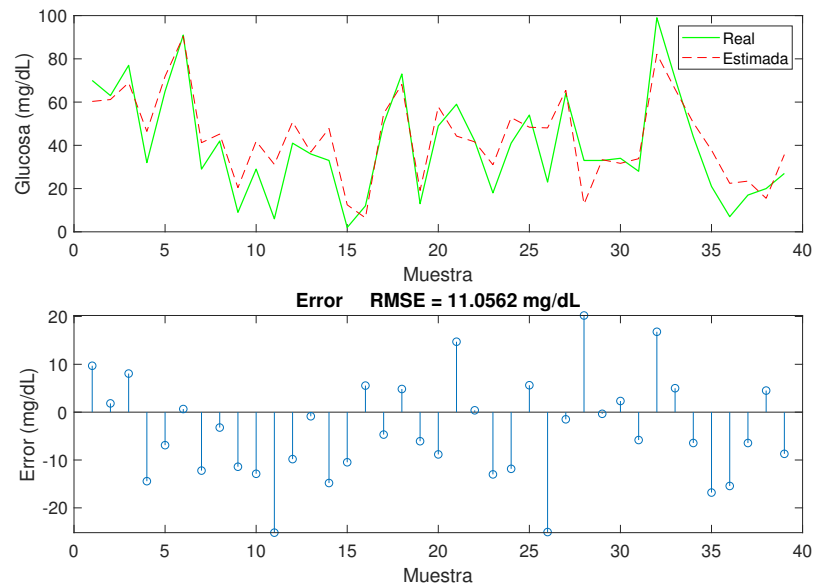


Figura 4.14: Desempeño del modelo para el paciente 7.

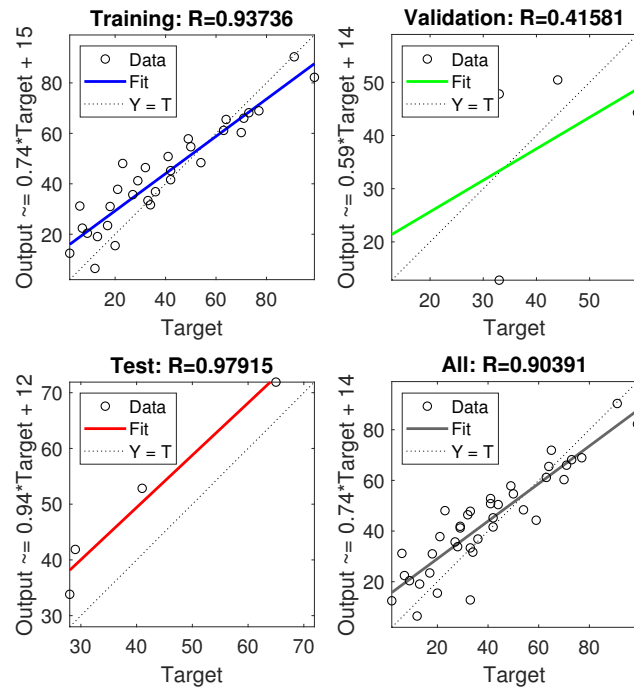


Figura 4.15: Desempeño de la red neuronal para el paciente 7.

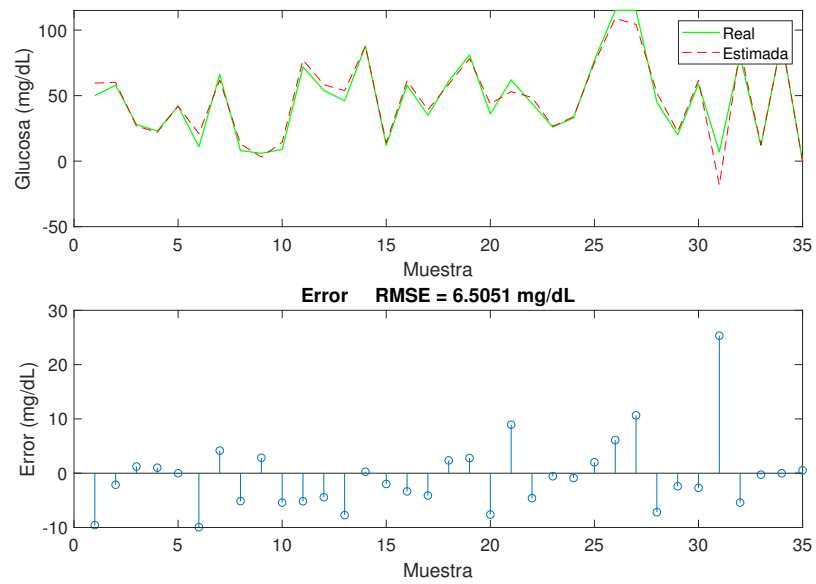


Figura 4.16: Desempeño del modelo para el paciente 8.

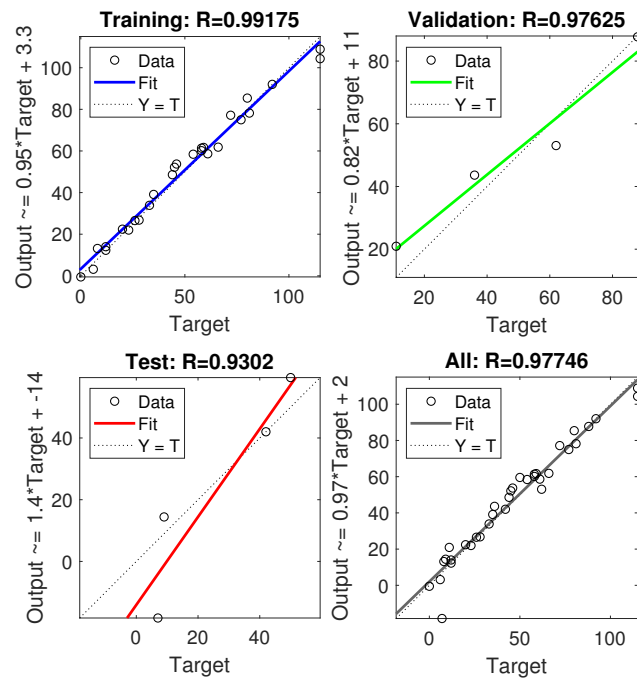


Figura 4.17: Desempeño de la red neuronal para el paciente 8.

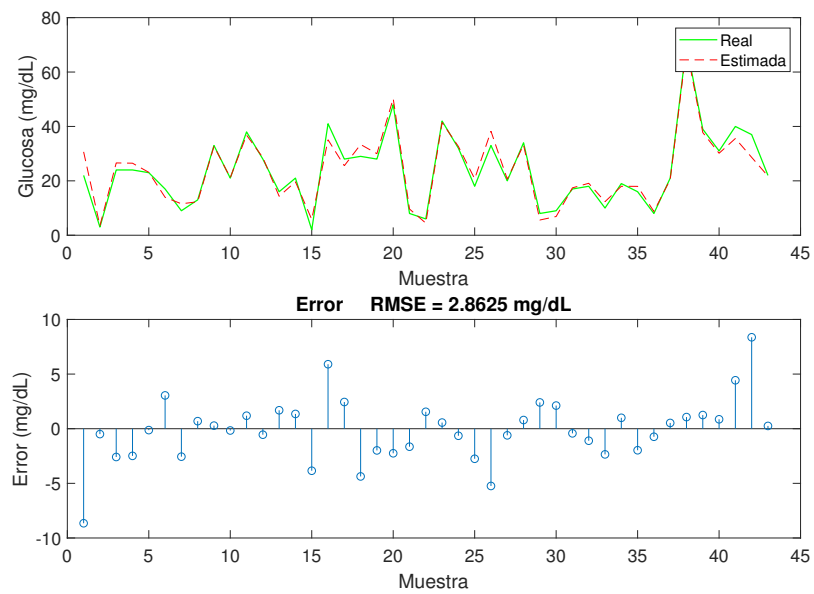


Figura 4.18: Desempeño del modelo para el paciente 9.

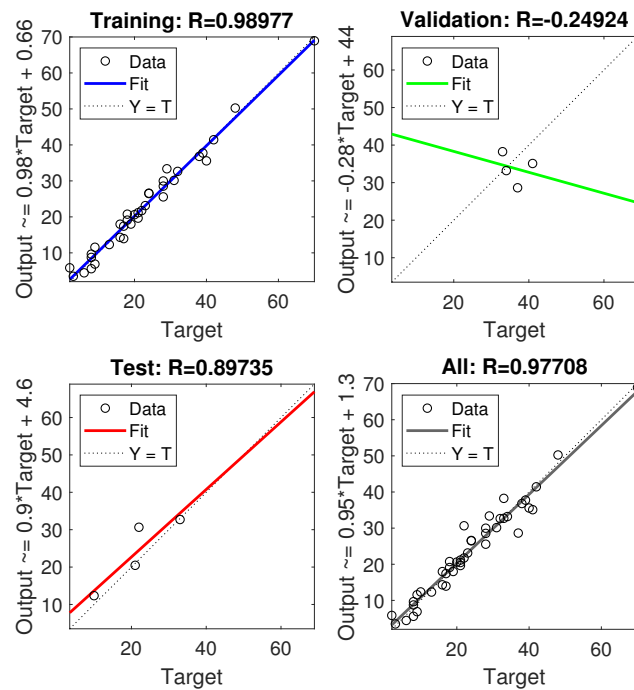


Figura 4.19: Desempeño de la red neuronal para el paciente 9.

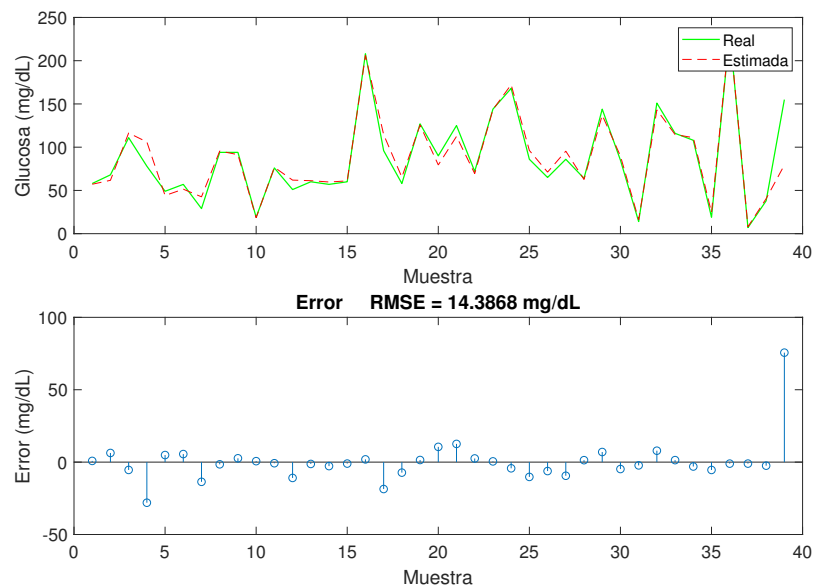


Figura 4.20: Desempeño del modelo para el paciente 10.

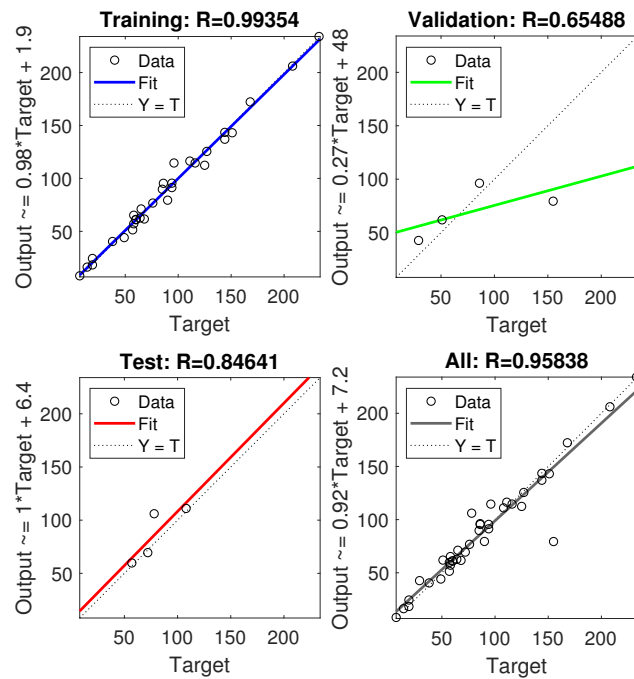


Figura 4.21: Desempeño de la red neuronal para el paciente 10.

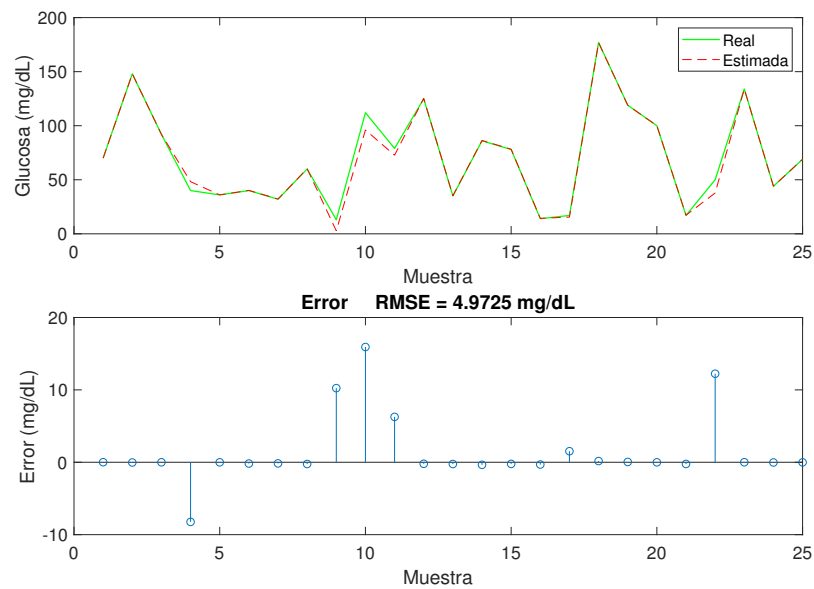


Figura 4.22: Desempeño del modelo para el paciente 11.

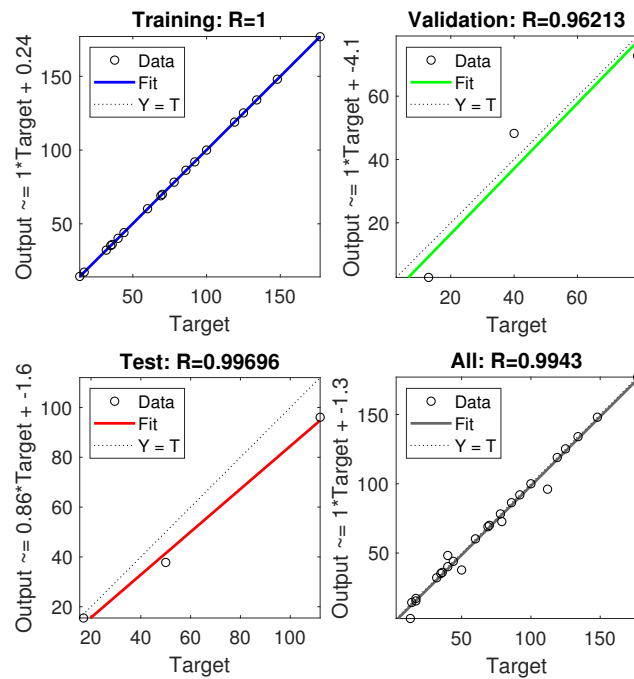


Figura 4.23: Desempeño de la red neuronal para el paciente 11.

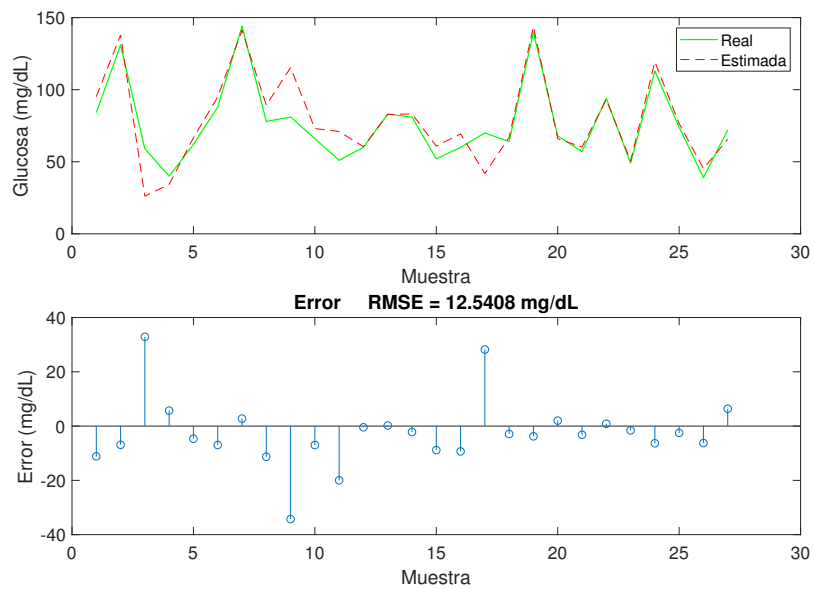


Figura 4.24: Desempeño del modelo para el paciente 12.

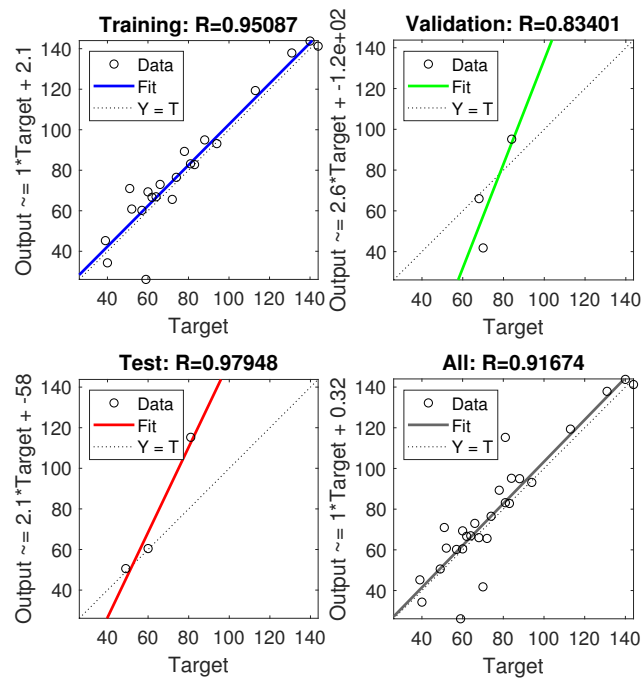


Figura 4.25: Desempeño de la red neuronal para el paciente 12.

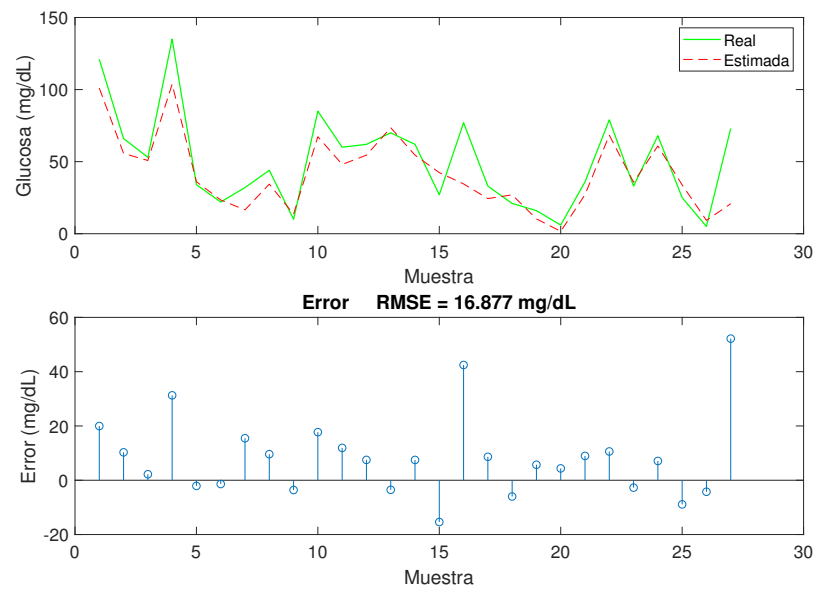


Figura 4.26: Desempeño del modelo para el paciente 16.

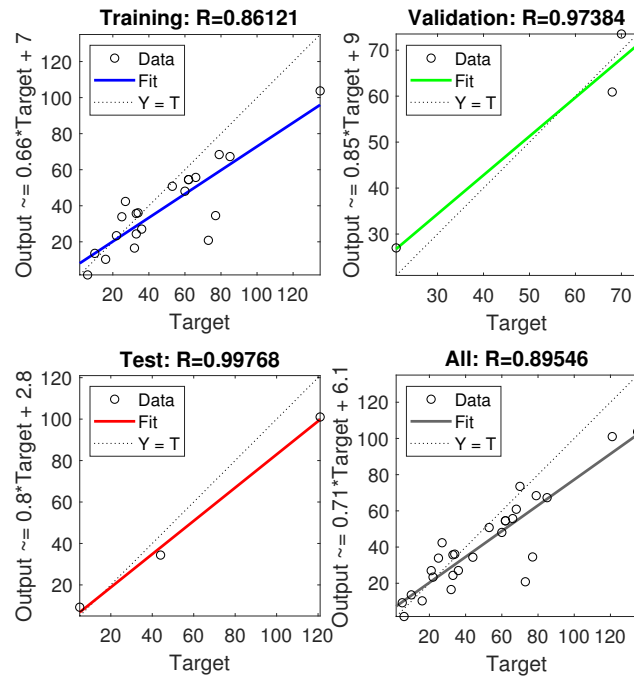


Figura 4.27: Desempeño de la red neuronal para el paciente 16.

A continuación se muestra de forma resumida los resultados obtenidos para G_{max} .

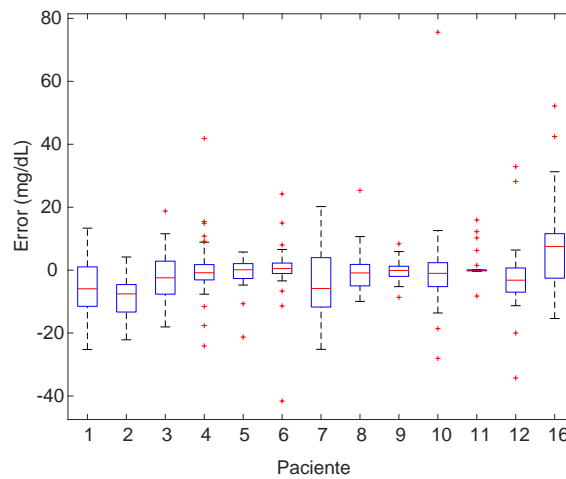


Figura 4.28: Distribución del error del modelo para G_{max} .

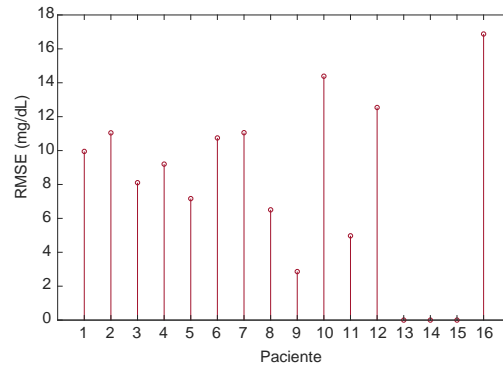


Figura 4.29: Error cuadrático medio del modelo para G_{max} .

4.4. Resultados de Δt

A continuación se muestran los resultados obtenidos por paciente. Se aprecia el desempeño del modelo y el desempeño de la red neuronal para su predicción.

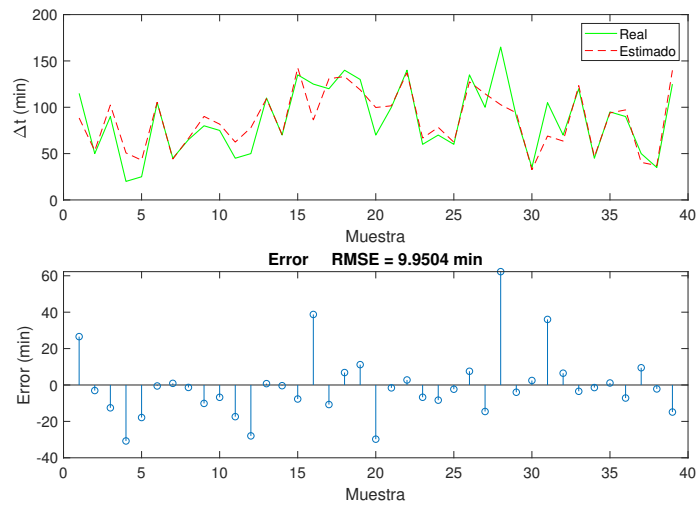


Figura 4.30: Desempeño del modelo para el paciente 1.

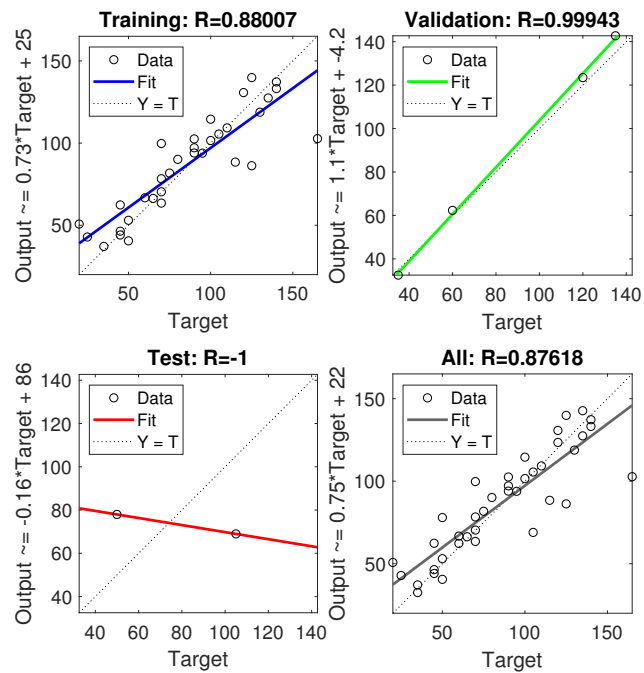


Figura 4.31: Desempeño de la red neuronal para el paciente 1.

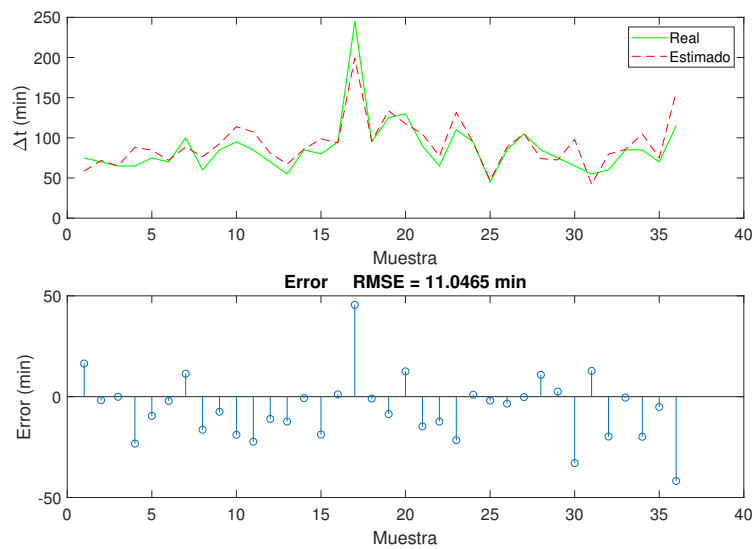


Figura 4.32: Desempeño del modelo para el paciente 2.

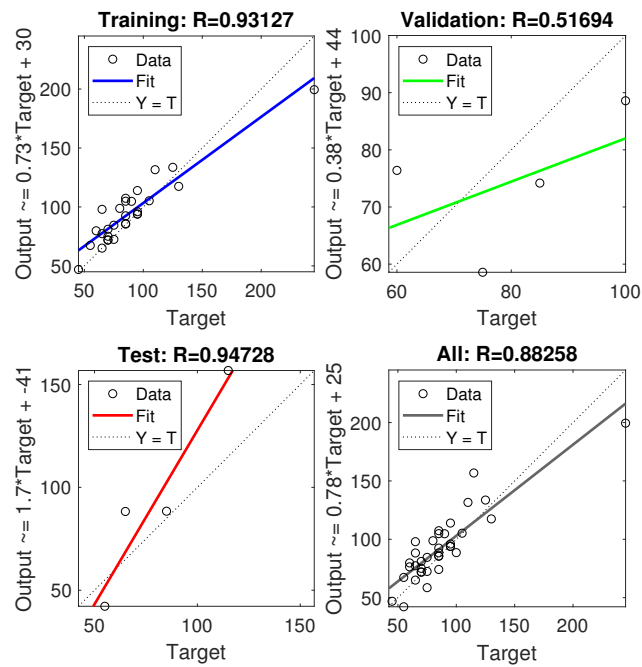


Figura 4.33: Desempeño de la red neuronal para el paciente 2.

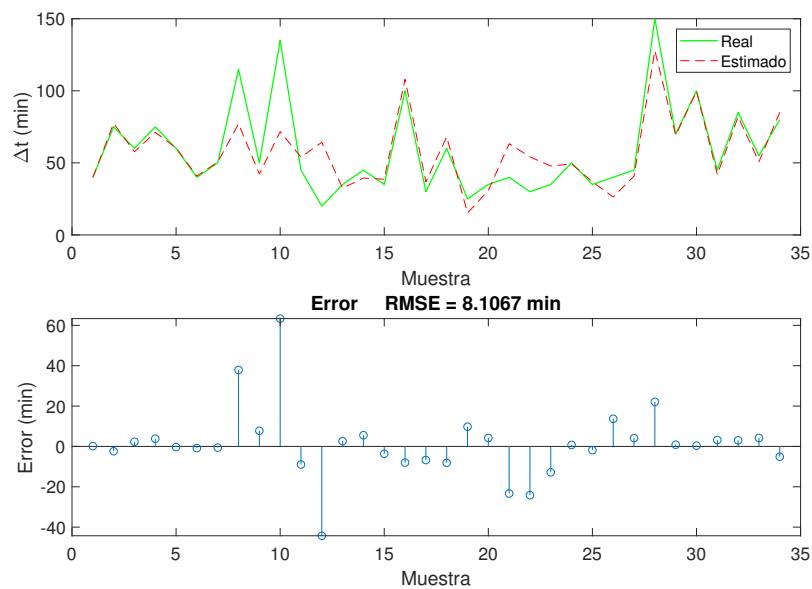


Figura 4.34: Desempeño del modelo para el paciente 3.

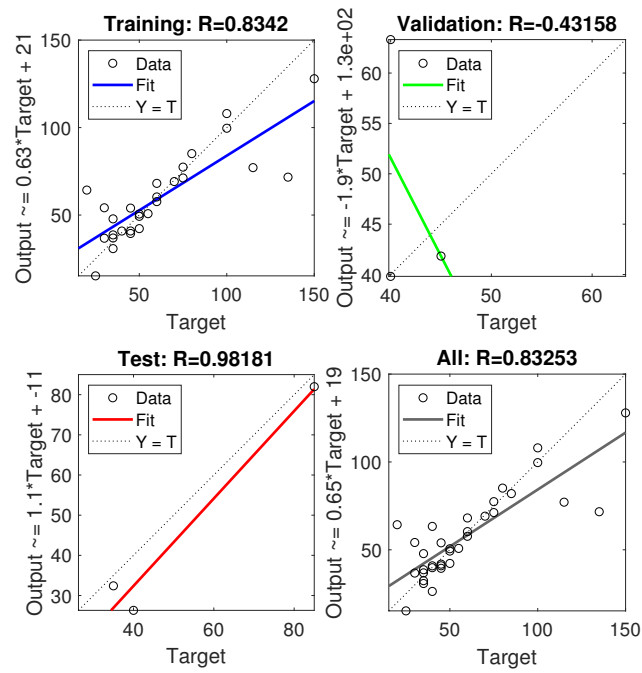


Figura 4.35: Desempeño de la red neuronal para el paciente 3.

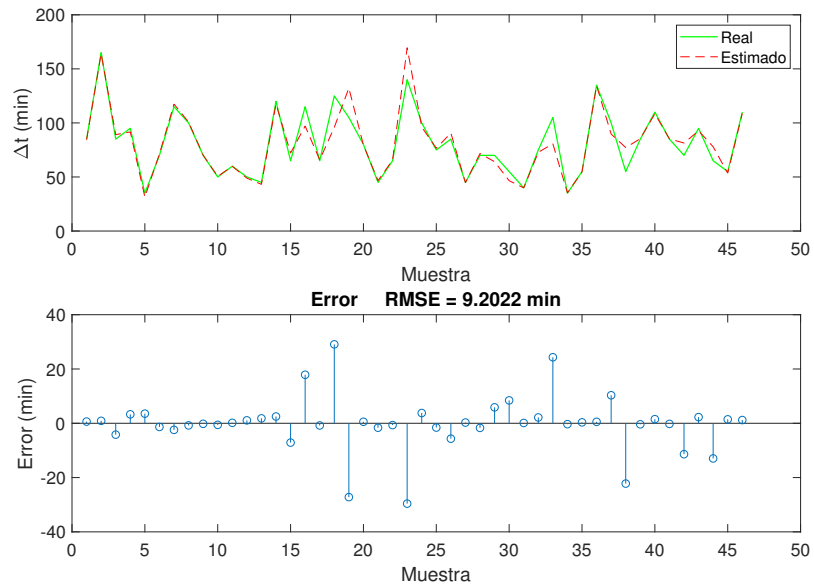


Figura 4.36: Desempeño del modelo para el paciente 4.

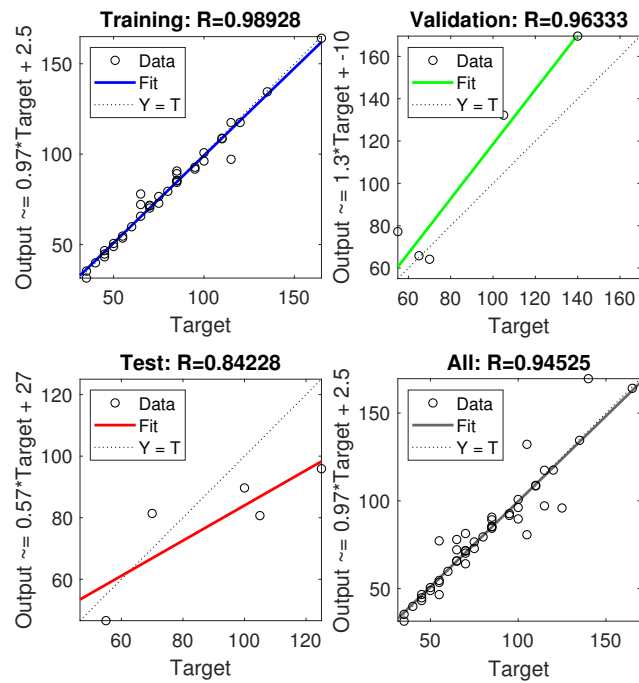


Figura 4.37: Desempeño de la red neuronal para el paciente 4.

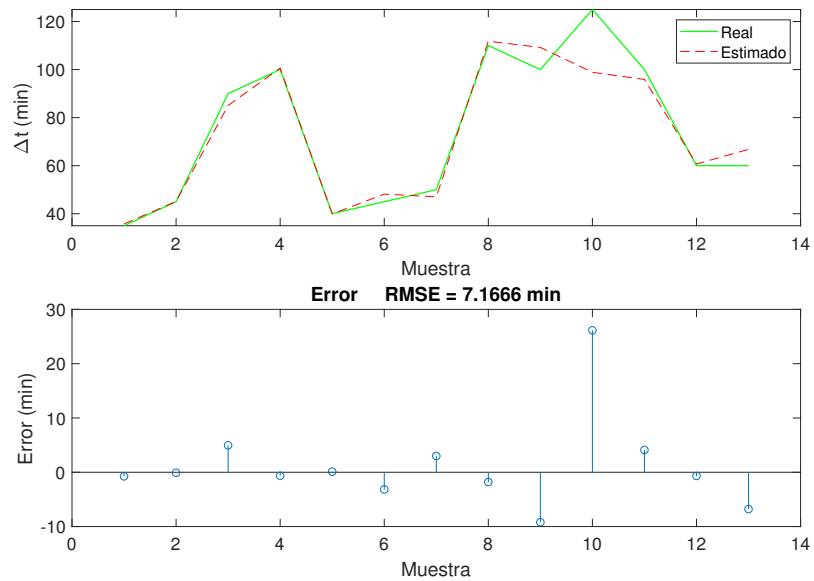


Figura 4.38: Desempeño del modelo para el paciente 5.

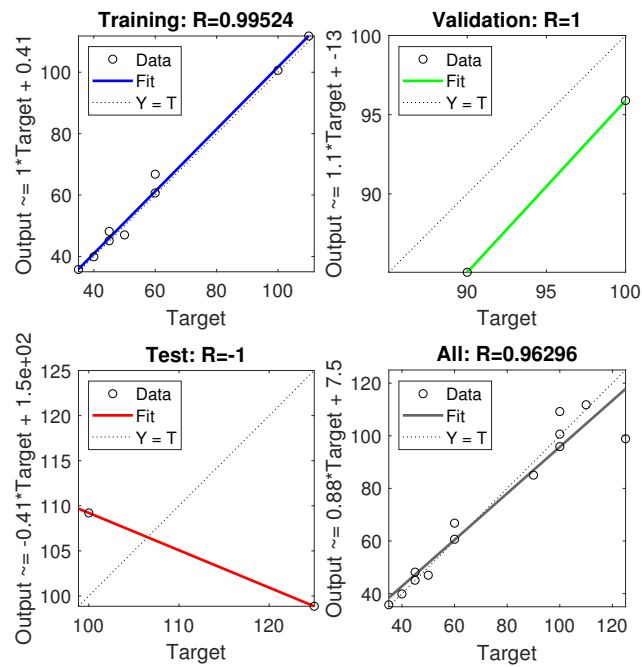


Figura 4.39: Desempeño de la red neuronal para el paciente 5.

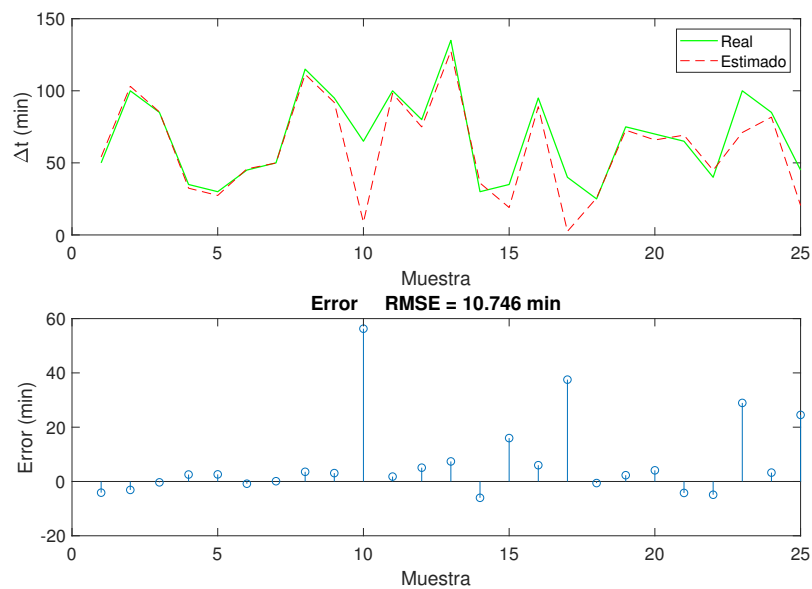


Figura 4.40: Desempeño del modelo para el paciente 6.

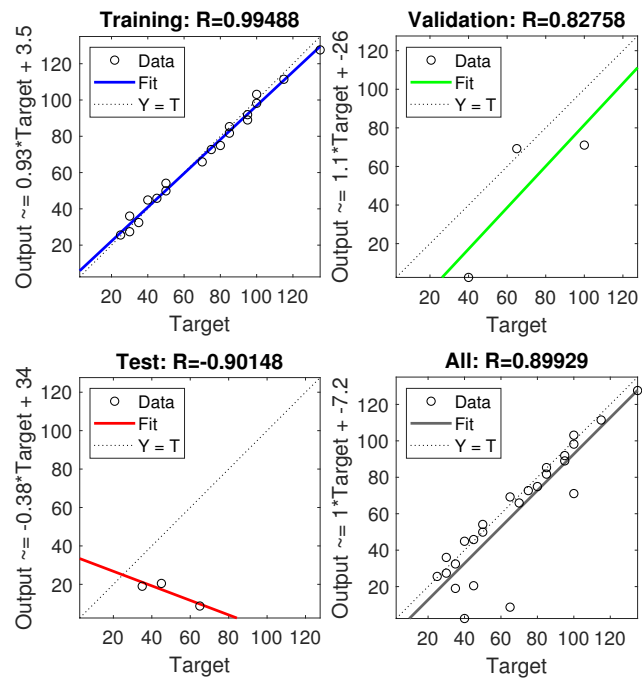


Figura 4.41: Desempeño de la red neuronal para el paciente 6.

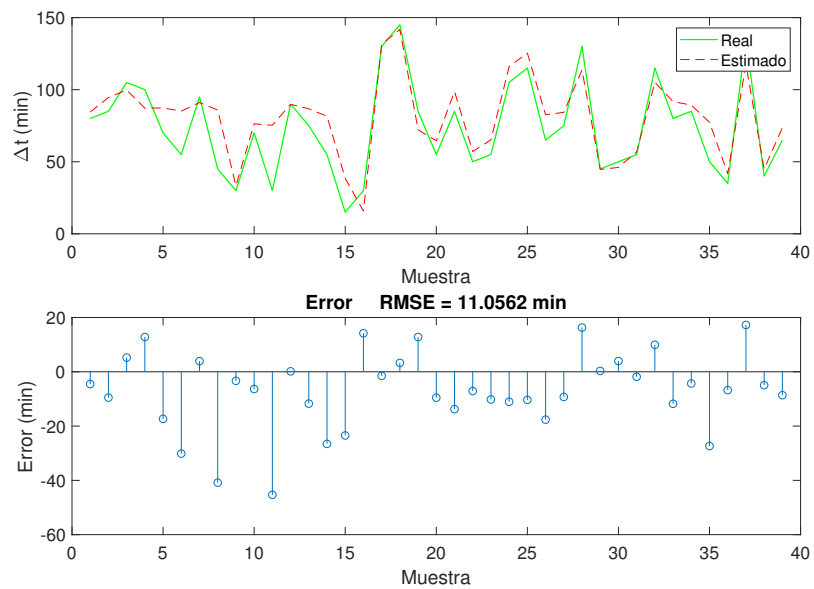


Figura 4.42: Desempeño del modelo para el paciente 7.

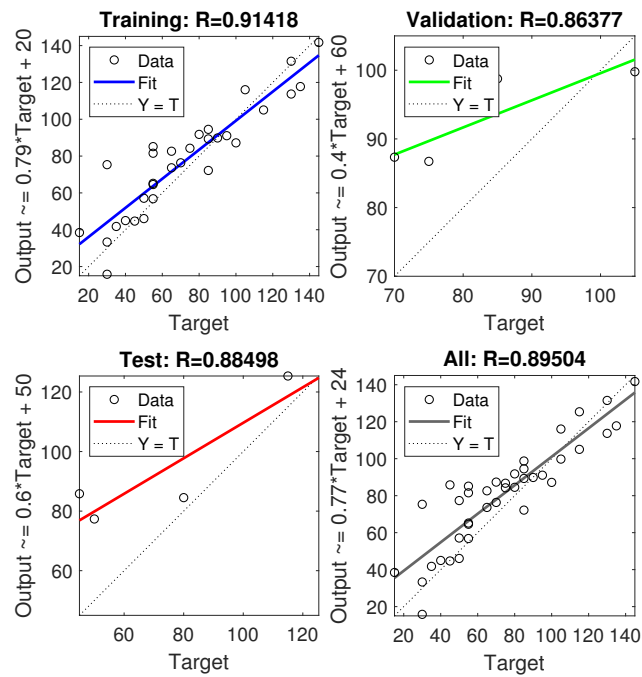


Figura 4.43: Desempeño de la red neuronal para el paciente 7.

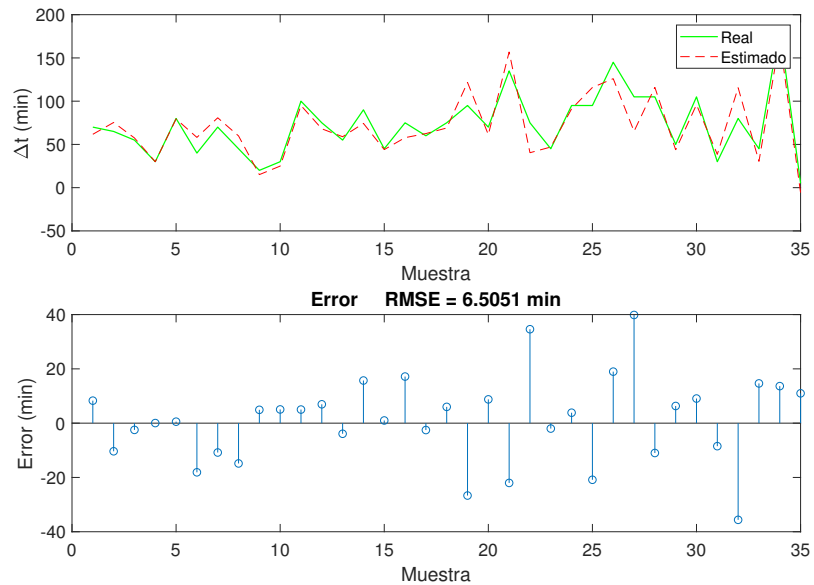


Figura 4.44: Desempeño del modelo para el paciente 8.

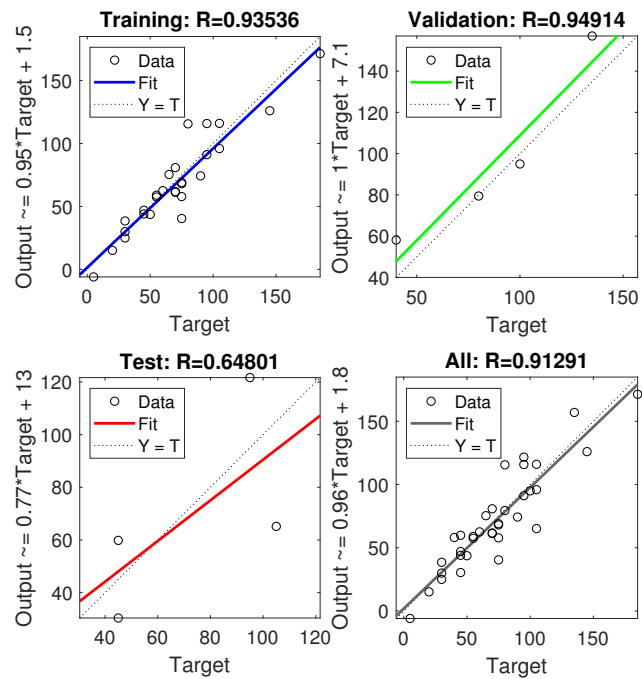


Figura 4.45: Desempeño de la red neuronal para el paciente 8.

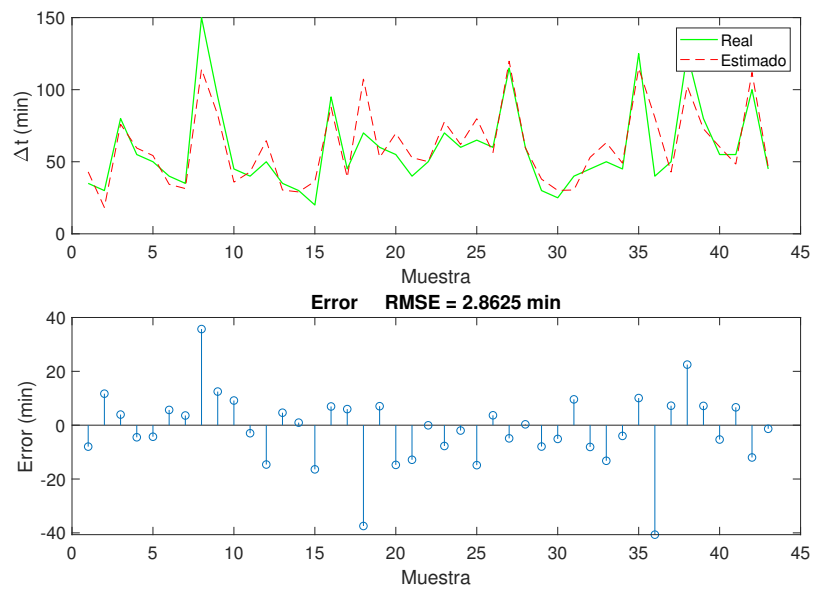


Figura 4.46: Desempeño del modelo para el paciente 9.

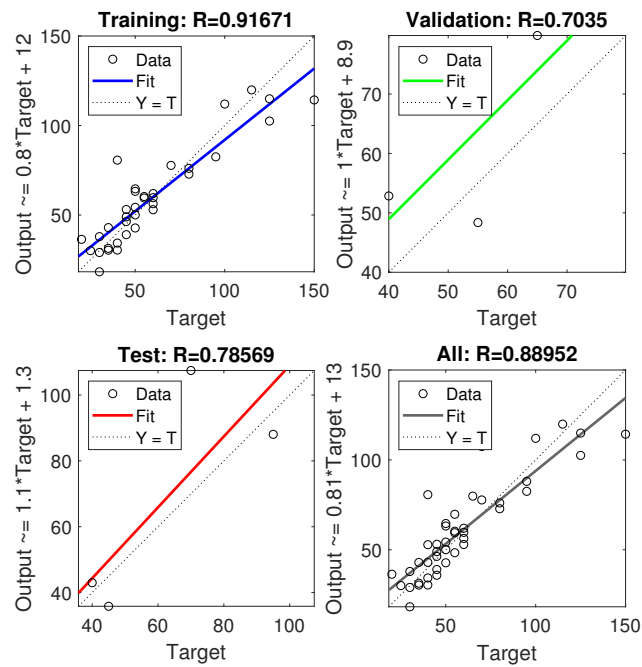


Figura 4.47: Desempeño de la red neuronal para el paciente 9.

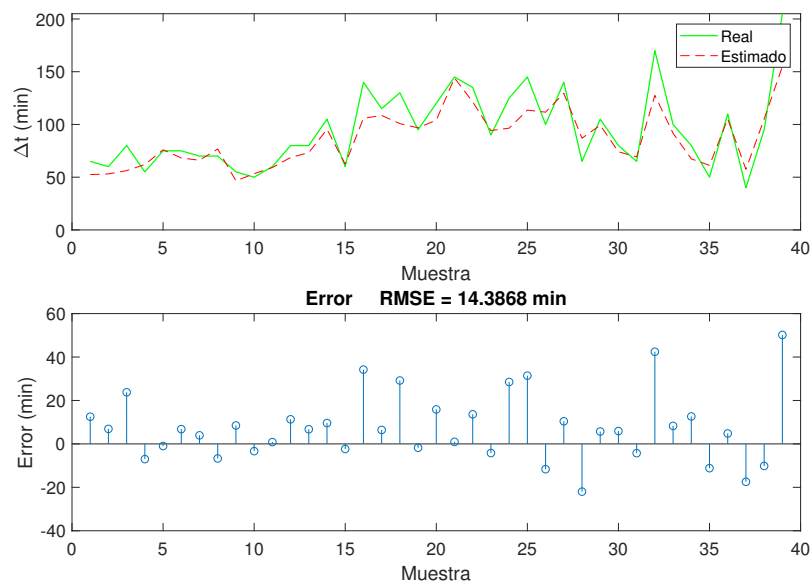


Figura 4.48: Desempeño del modelo para el paciente 10.

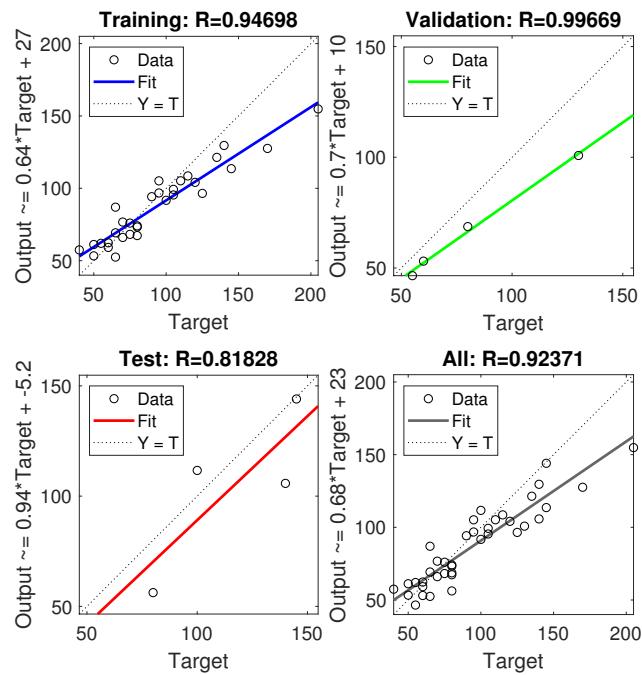


Figura 4.49: Desempeño de la red neuronal para el paciente 10.

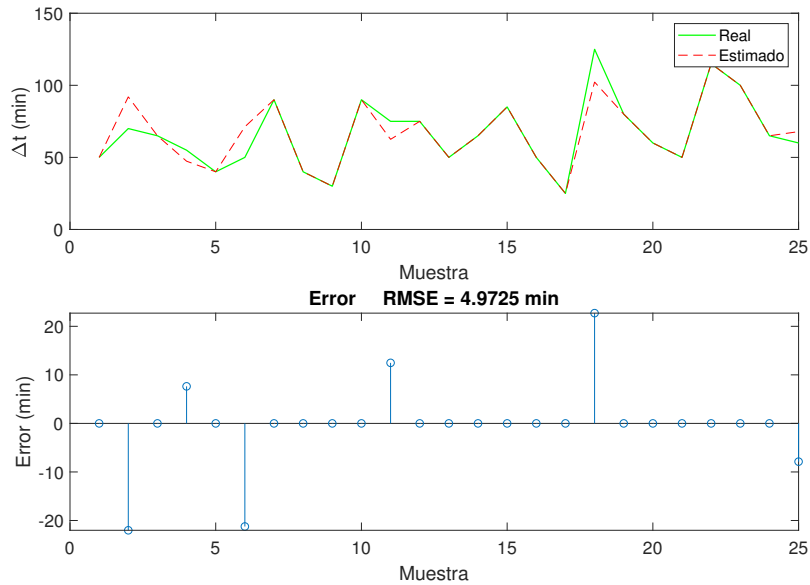


Figura 4.50: Desempeño del modelo para el paciente 11.

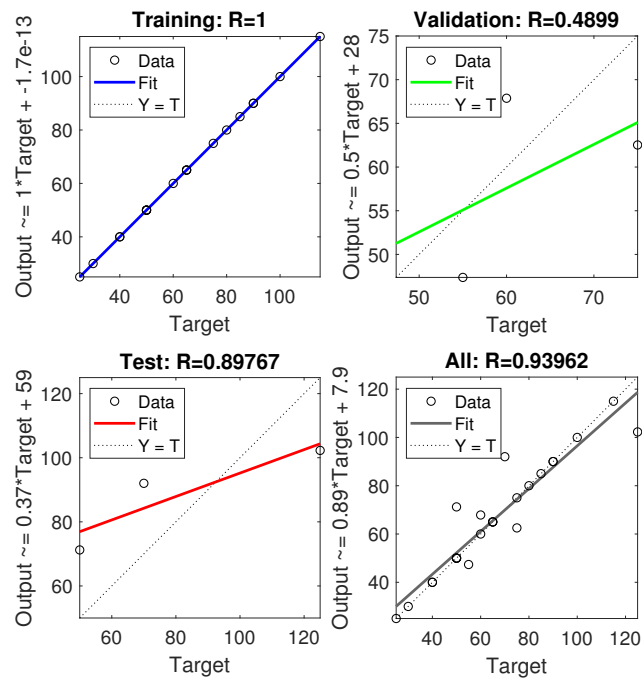


Figura 4.51: Desempeño de la red neuronal para el paciente 11.

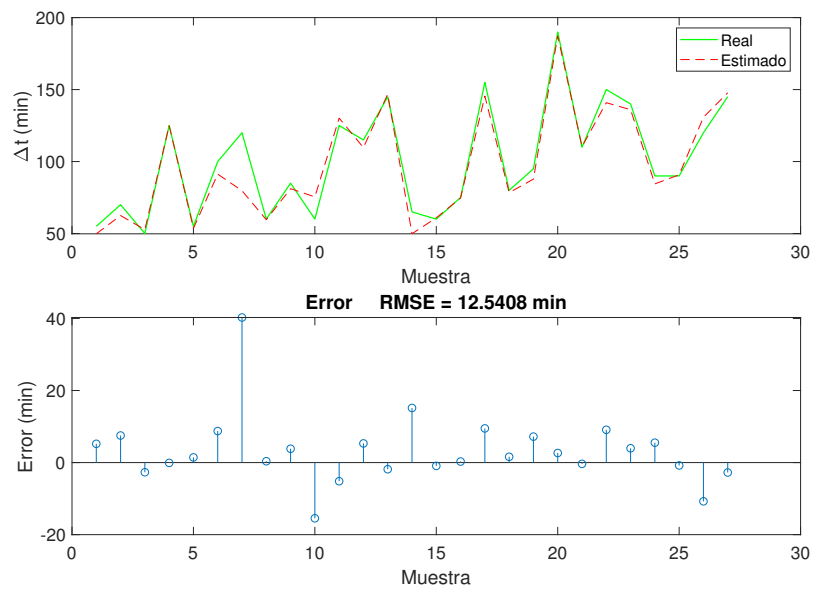


Figura 4.52: Desempeño del modelo para el paciente 12.

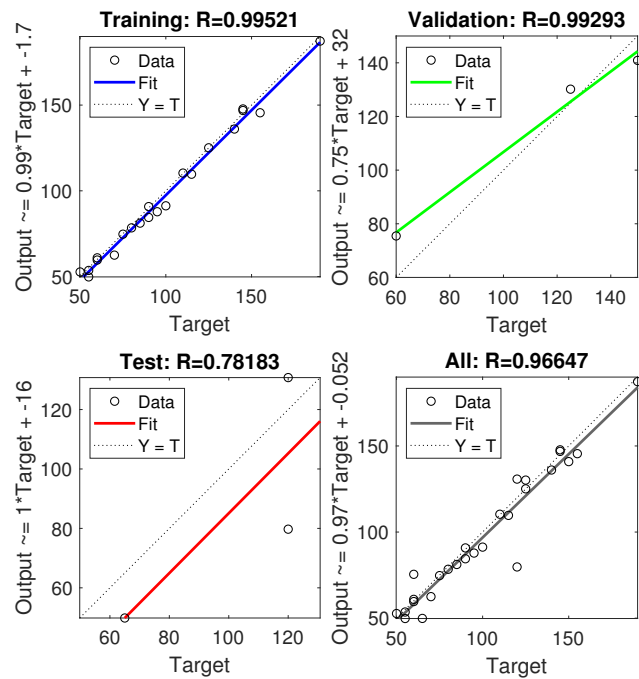


Figura 4.53: Desempeño de la red neuronal para el paciente 12.

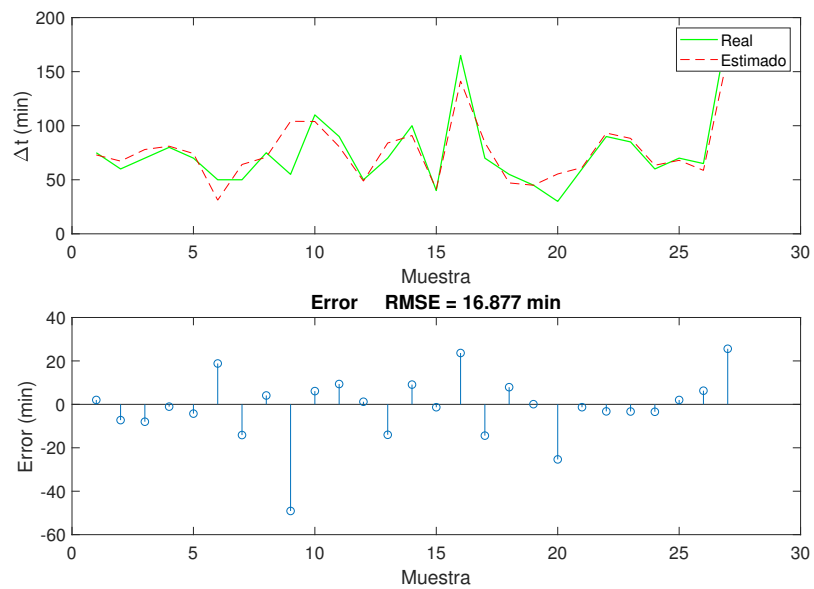


Figura 4.54: Desempeño del modelo para el paciente 16.

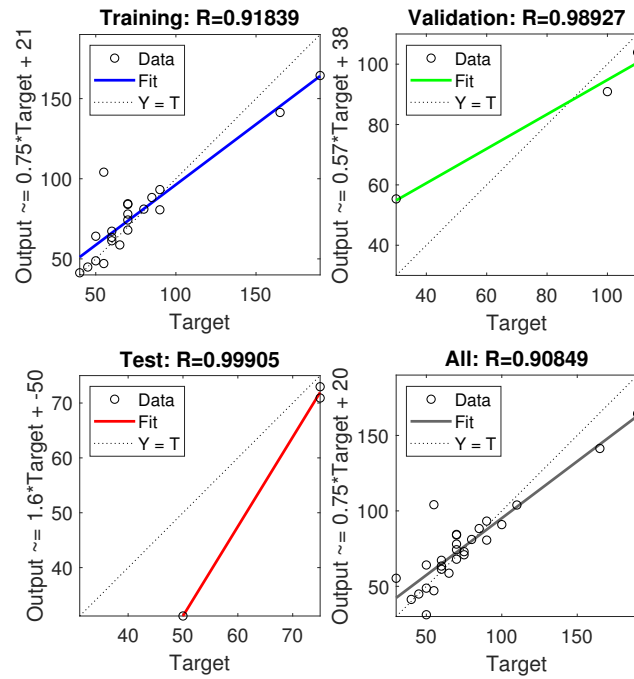


Figura 4.55: Desempeño de la red neuronal para el paciente 16.

A continuación se muestra de forma resumida los resultados obtenidos para Δt .

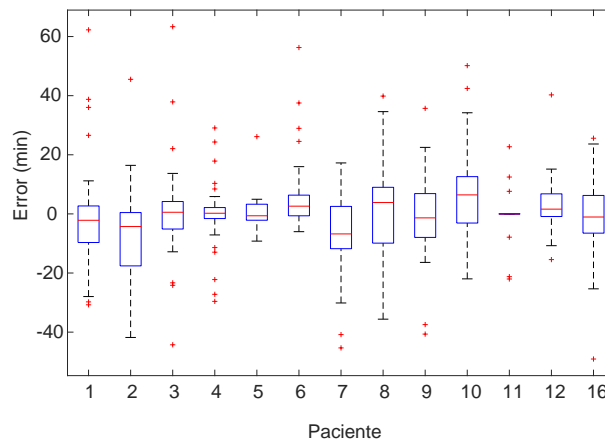


Figura 4.56: Distribución del error del modelo para Δt

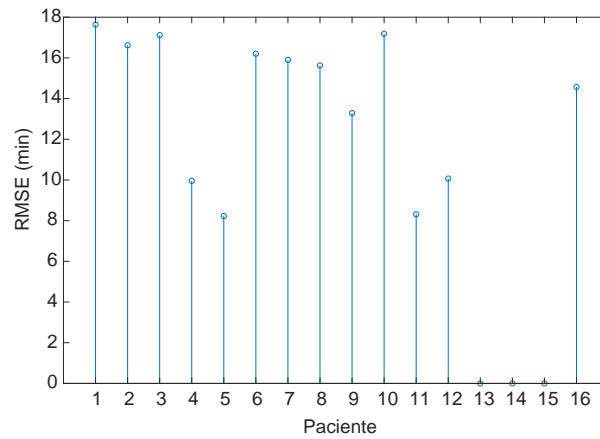


Figura 4.57: Error cuadrático medio del modelo para Δt .

4.5. Interfaz gráfica

Se diseñó una interfaz gráfica en la que se almacenaron los datos clínicos de los pacientes y la red neuronal entrenada. Consiste en el predictor donde el usuario inserta su nivel de glucosa actual y un historial donde se pueden observar los registros anteriores. Ver figura 4.58.

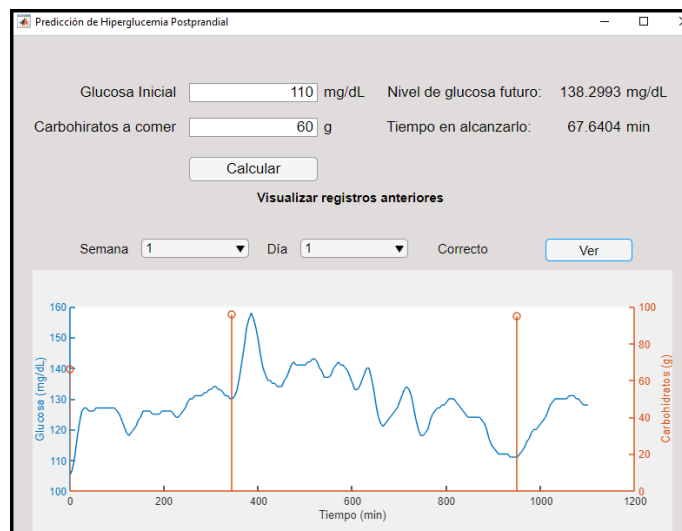


Figura 4.58: Interfaz gráfica.

Capítulo 5

Discusión y conclusión

En este trabajo se desarrolló un algoritmo de predicción de hiperglucemia inducida por ingesta de carbohidratos en pacientes con diabetes tipo 2. Así mismo se logró obtener un sistema de captura y conversión de perturbaciones debidas a la ingesta de carbohidratos, ya que el mismo sistema desarrollado tomaba la información clínica disponible sobre las diferentes comidas del paciente y lo interpretaba como una perturbación dentro del modelo desarrollado. Este modelo se utilizó para la construcción de un esquema de predicción mediante el uso de redes neuronales y se construyó una interfaz gráfica en los que se almacenó la red neuronal para la predicción de la hiperglucemia y el tiempo en el que podría presentarse.

Es importante señalar que la implementación de funciones algebraicas polinomiales brinda un acercamiento detallado al comportamiento de la glucosa, sin embargo, es tanta la aproximación que el modelo se sobreajusta al conjunto de datos y no permite la extrapolación, es por eso que se descartó como método para encontrar el modelo nominal.

Existen diferentes tipos de modelado del metabolismo de la glucosa, en el que se toman en cuenta una serie de variables que hacen del sistema más robusto y complicado, sin embargo, el objetivo de este trabajo no es el modelado del metabolismo sino sólo el enfoque en la hiperglucemia posprandial. La función propuesta cumple con el objetivo de describir un EHP y sus elementos fundamentales, como el pico máximo de la hiperglucemia y el tiempo en el que se llega a este valor.

Para la implementación del algoritmo genético, se observó que el uso de una sola variable τ era insuficiente para llegar al cálculo del modelo, por lo que optó por la ecuación (2.41) en la que se divide τ en dos variables que el algoritmo genético lograba encontrar y la aproximación se realizaba con éxito.

Una vez establecido el modelo, se optó por la implementación de un sistema basado en asimilación de datos, ya que la alta variabilidad de la glucosa no podía ser descrita por el modelo con precisión, ya que este sólo abarcaba los aspectos fundamentales ya mencionados. La asimilación de datos logró una corrección entre el modelo propuesto y los datos clínicos disponibles.

La red neuronal se entrenó con la información obtenida del sistema basado en asimilación de datos y obtuvo resultados satisfactorios, no fue así en casos donde la información de los datos clínicos era escasa o poco clara. De esta manera se logró la interacción entre un modelo matemático propuesto, datos clínicos reales y un sistema de predicción.

El principal obstáculo presentado, que se identificó desde el principio de esta investigación, es la falta de información o claridad dentro de los datos clínicos disponibles. Se identificaron en las gráficas de glucemia de los pacientes algunos comportamientos típicos de una hiperglucemia posprandial, pero al momento de buscar la causa, es decir, el registro de la ingesta de comida, no se obtuvo nada por lo que el evento quedaba descartado. De la misma forma se identificaron registros de ingestas cuyas curvas hiperglucémicas no correspondían al comportamiento normal, en otras palabras, una curva hiperglucémica posprandial alta (con respecto a los niveles hiperglucémicos posprandiales del paciente) era causada por una ingesta pequeña de carbohidratos (respecto a las cantidades consumidas normalmente por el paciente).

El monitoreo continuo que los pacientes con DT2 que se hacen a ellos mismos proceso con alta variabilidad que depende en gran medida del contexto del paciente, por lo que las mediciones y los registros pueden tener variaciones o discrepancias. La tarea del filtrado de estos eventos resultó crucial para la elaboración del esquema de predicción, ya que estos valores atípicos no aportaban buena información al aprendizaje de la red neuronal (para más información, ver la figura 4.1).

Al comparar los resultados obtenidos en este trabajo, para la predicción de los niveles máximos de glucosa en la hiperglucemia posprandial con los resultados del trabajo presentado por Albers y col. [17] encontramos que el error promedio coincide con el que ellos obtuvieron, errores por debajo de los 30 *mg/dL* en los que en su trabajo se concluyó que eran aceptables y cabe destacar que ambas investigaciones tenían como meta la predicción de hiperglucemia posprandial.

En cuanto a la predicción del tiempo en el que se presentará el valor máximo

de la hiperglucemia, es aún un debate el establecer cual es un error aceptable, sin embargo, dentro del trabajo de Doike y col. [35] establecieron que un valor por debajo de los 30 minutos era aceptable. El error promedio que se obtuvo en este parámetro es menor a 30 minutos.

Bibliografía

- [1] International Diabetes Federation. *IDF Diabetes Atlas, 9th edn. Brussels, Belgium*. 2019. ISBN: 9782930229874.
- [2] Gerard J. Tortora. *Principles of Anatomy & Physiology 13th Edition*. 2019. ISBN: 9788578110796. DOI: 10.1017/CB09781107415324.004. arXiv: arXiv:1011.1669v3.
- [3] Faramarz Ismail-Beigi. "Glycemic Management of Type 2 Diabetes Mellitus". En: *New England Journal of Medicine* 366.14 (abr. de 2012), págs. 1319-1327. ISSN: 0028-4793. DOI: 10.1056/NEJMcp1013127. URL: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMcp1013127>.
- [4] Leroy Hood y Mauricio Flores. "A personal view on systems medicine and the emergence of proactive P4 medicine: predictive, preventive, personalized and participatory". En: *New Biotechnology* 29.6 (sep. de 2012), págs. 613-624. ISSN: 18716784. DOI: 10.1016/j.nbt.2012.03.004. URL: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1871678412000477>.
- [5] Lena Mamykina y col. "From Personal Informatics to Personal Analytics: Investigating How Clinicians and Patients Reason About Personal Data Generated with Self-Monitoring in Diabetes". En: 2017, págs. 301-313. DOI: 10.1007/978-3-319-51732-2_14. URL: http://link.springer.com/10.1007/978-3-319-51732-2%7B%5C_%7D14.
- [6] Claudio Cobelli y col. "Diabetes: Models, Signals, and Control". En: *IEEE Reviews in Biomedical Engineering* 2 (2009), págs. 54-96. ISSN: 1937-3333. DOI: 10.1109/RBME.2009.2036073. URL: <http://ieeexplore.ieee.org/document/5342789/>.
- [7] Andrea De Gaetano y Ovide Arino. "Mathematical modelling of the intravenous glucose tolerance test". En: *Journal of Mathematical Biology* (2000). ISSN: 03036812. DOI: 10.1007/s002850050007.

- [8] R. N. Bergman y col. "Quantitative estimation of insulin sensitivity." En: *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism* 236.6 (jun. de 1979), E667. ISSN: 0193-1849. DOI: 10.1152/ajpendo.1979.236.6.E667. URL: <https://www.physiology.org/doi/10.1152/ajpendo.1979.236.6.E667>.
- [9] Roman Hovorka y col. "Nonlinear model predictive control of glucose concentration in subjects with type 1 diabetes". En: *Physiological Measurement* 25.4 (ago. de 2004), págs. 905-920. ISSN: 0967-3334. DOI: 10.1088/0967-3334/25/4/010. URL: <http://stacks.iop.org/0967-3334/25/i=4/a=010?key=crossref.5fac4661025245c639ebfd46369dc35c>.
- [10] Chiara Dalla Man, Robert A. Rizza y Claudio Cobelli. "Meal simulation model of the glucose-insulin system". En: *IEEE Transactions on Biomedical Engineering* (2007). ISSN: 00189294. DOI: 10.1109/TBME.2007.893506.
- [11] Silvia Oviedo y col. "A review of personalized blood glucose prediction strategies for T1DM patients". En: *International Journal for Numerical Methods in Biomedical Engineering* 33.6 (jun. de 2017), e2833. ISSN: 20407939. DOI: 10.1002/cnm.2833. URL: <http://doi.wiley.com/10.1002/cnm.2833>.
- [12] Anne Katrine Duun-Henriksen y col. "Model Identification Using Stochastic Differential Equation Grey-Box Models in Diabetes". En: *Journal of Diabetes Science and Technology* 7.2 (mar. de 2013), págs. 431-440. ISSN: 1932-2968. DOI: 10.1177/193229681300700220. URL: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/193229681300700220>.
- [13] Qiang Fang, Lei Yu y Peng Li. "A new insulin-glucose metabolic model of type 1 diabetes mellitus: An in silico study". En: *Computer Methods and Programs in Biomedicine* 120.1 (jun. de 2015), págs. 16-26. ISSN: 01692607. DOI: 10.1016/j.cmpb.2015.03.009. URL: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0169260715000759>.
- [14] K. Zarkogianni y col. "Comparative assessment of glucose prediction models for patients with type 1 diabetes mellitus applying sensors for glucose and physical activity monitoring". En: *Medical & Biological Engineering & Computing* 53.12 (dic. de 2015), págs. 1333-1343. ISSN: 0140-0118. DOI: 10.1007/s11517-015-1320-9. URL: <http://link.springer.com/10.1007/s11517-015-1320-9>.
- [15] Carole A. Chrvala, Dawn Sherr y Ruth D. Lipman. "Diabetes self-management education for adults with type 2 diabetes mellitus: A systematic review of the effect on glycemic control". En: *Patient Education and Counseling* 99.6 (jun. de 2016), págs. 926-943. ISSN: 07383991. DOI: 10.1016/j.pec.2015.11.003. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/>

S0738399115301166%20https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0738399115301166.

- [16] Ge Shi, Shihong Zou y Anpeng Huang. “Glucose-tracking: A postprandial glucose prediction system for diabetic self-management”. En: *2015 2nd International Symposium on Future Information and Communication Technologies for Ubiquitous HealthCare (Ubi-HealthTech)*. IEEE, mayo de 2015, págs. 1-9. ISBN: 978-1-4799-6168-9. DOI: 10.1109/Ubi-HealthTech.2015.7203318. URL: <http://ieeexplore.ieee.org/document/7203318/>.
- [17] David J. Albers y col. “Personalized glucose forecasting for type 2 diabetes using data assimilation”. En: *PLOS Computational Biology* 13.4 (abr. de 2017). Ed. por Feilim Mac Gabhann, e1005232. ISSN: 1553-7358. DOI: 10.1371/journal.pcbi.1005232. URL: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pcbi.1005232>.
- [18] Matteo Gadaleta y col. “Prediction of Adverse Glycemic Events From Continuous Glucose Monitoring Signal”. En: *IEEE Journal of Biomedical and Health Informatics* 23.2 (mar. de 2019), págs. 650-659. ISSN: 2168-2194. DOI: 10.1109/JBHI.2018.2823763. URL: <https://ieeexplore.ieee.org/document/8332482/>.
- [19] Manuel Serrano Ríos. “Resistencia a la insulina y su implicación en múltiples factores de riesgo asociados a diabetes tipo 2”. En: *Medicina Clínica* 119.12 (ene. de 2002), págs. 458-463. ISSN: 00257753. DOI: 10.1016/S0025-7753(02)73455-6. URL: [http://dx.doi.org/10.1016/S0025-7753\(02\)73455-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0025-7753(02)73455-6)20<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0025775302734556>.
- [20] A Benítez y col. “Importance of the postprandial glycemic control in the patient with Type 2 Diabetes Mellitus”. En: *Anales de la Facultad de Ciencias Médicas (Asunción)* 48.1 (feb. de 2016), págs. 83-100. ISSN: 18168949. DOI: 10.18004/anales/2015.048(01)83-100. URL: http://dx.doi.org/10.18004/anales/2015.048%20http://scielo.iics.una.py/scielo.php?script=sci%7B%5C_%7Darttext%7B%5C%7Dpid=S1816-89492015000100008%7B%5C%7Dlng=es%7B%5C%7Dnrm=iso%7B%5C%7Dtlng=es.
- [21] B. Wayne. Bequette. *Process dynamics: modeling, analysis, and simulation*. Vol. 35. 11. Prentice Hall PTR, 1998, págs. 35–6246–35-6246. ISBN: 9780132068895. DOI: 10.5860/choice.35-6246.

- [22] Ake Bjorck y Victor Pereyra. "Solution of Vandermonde Systems of Equations". En: *Mathematics of Computation* 24.112 (oct. de 1970), pág. 893. ISSN: 00255718. DOI: 10.2307/2004623. URL: <https://www.jstor.org/stable/2004623?origin=crossref>.
- [23] R. Penrose. "A generalized inverse for matrices". En: *Mathematical Proceedings of the Cambridge Philosophical Society* 51.3 (jul. de 1955), págs. 406-413. ISSN: 0305-0041. DOI: 10.1017/S0305004100030401. URL: https://www.cambridge.org/core/product/identifier/S0305004100030401/type/journal%7B%5C_%7Darticle.
- [24] George F. Simmons. *Ecuaciones Diferenciales con aplicaciones y notas históricas*. 1993. ISBN: 84-481-0045-X.
- [25] Dennis G. Zill. *A First Course in Differential Equations with Modeling Applications 3rd Edition*. 2013. DOI: 10.1017/CB09781107415324.004. arXiv: arXiv:1011.1669v3.
- [26] S.D. Cabrerizo. *Control en el espacio de estado 2/e*. Automática y robótica. Pearson Educación, 2006. ISBN: 9788483222973. URL: <https://books.google.com.mx/books?id=71BvAAAACAAJ>.
- [27] Lennart Ljung. *System identification—Theory for the user*. 1987. ISBN: 0136566952.
- [28] Luis Torres-T. "EvoNorm, a new evolutionary algorithm to continuous optimization". Seattle, 2006. URL: <http://www.cs.bham.ac.uk/%7B-%7Dwbl/biblio/gecco2006etc/papers/wksp110.pdf>.
- [29] M.R. Arahál, M.B. Soria y F.R. Díaz. *Técnicas de predicción con aplicaciones en Ingeniería*. Ingeniería (Universidad de Sevilla). Secretariado de Publicaciones de la Universidad de Sevilla, 2006. ISBN: 9788447210602. URL: <https://books.google.com.mx/books?id=6XPw0ImL1SEC>.
- [30] M. Asch, M. Bocquet y M. Nodet. *Data Assimilation: Methods, Algorithms, and Applications*. Fundamentals of Algorithms. Society for Industrial y Applied Mathematics, 2016. ISBN: 9781611974546. URL: <https://books.google.com.mx/books?id=FtDZDQAAQBAJ>.
- [31] J. Nathan Kutz. *Data-Driven Modeling and Scientific Computing: Methods for Complex Systems & Big Data*. 2013. ISBN: 0199660344.
- [32] S. Haykin y S Haykin. *Adaptive filter theory*. 3rd. 1991. ISBN: 0130055131.
- [33] Greg Welch y Gary Bishop. "An Introduction to the Kalman Filter". En: *In Practice* (2006). ISSN: 10069313. DOI: 10.1.1.117.6808.
- [34] Simon Haykin. *Neural Networks: A Comprehensive Foundation (3rd Edition)*. 1999. ISBN: 0131471392.

- [35] Takuyoshi Doike y col. "A Blood Glucose Level Prediction System Using Machine Learning Based on Recurrent Neural Network for Hypoglycemia Prevention". En: *2018 16th IEEE International New Circuits and Systems Conference (NEWCAS)*. IEEE, jun. de 2018, págs. 291-295. ISBN: 978-1-5386-4859-9. DOI: 10.1109/NEWCAS.2018.8585468. URL: <https://ieeexplore.ieee.org/document/8585468/>.